

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Olmesartan e idroclorotiazide TECNIGEN 20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di olmesartan medoxomil e 12,5 mg di idroclorotiazide

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

Eccipienti con effetti noti:

Olmesartan e idroclorotiazide TECNIGEN 20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film: ogni compressa rivestita con film contiene 144,00 mg di lattosio monoidrato

Olmesartan e idroclorotiazide TECNIGEN 20 mg/25 mg compresse rivestite con film: ogni compressa rivestita con film contiene 131,50 mg di lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

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

Compresse rivestite con film di colore giallo rossastro, circolari, biconvesse, lisce su entrambi i lati, del diametro di circa 8,5 mm.

OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE TECNIGEN 20 mg/25 mg compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film di colore rosa, circolari, biconvesse, con un'incisione su un lato e lisce sull'altro lato, del diametro di circa 8,5 mm.

La linea di incisione sulla compressa serve per agevolarne la rottura al fine d'ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale.

Olmesartan e idroclorotiazide TECNIGEN, associazione fissa, è indicato in pazienti adulti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata da olmesartan medoxomil da solo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

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

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

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

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

Anziani (dai 65 anni in su)

Nelle persone anziane è raccomandata la stessa posologia dell'associazione utilizzata negli adulti.

Compromissione renale

Quando si somministra Olmesartan e idroclorotiazide TECNIGEN in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina compresa tra 30 e 60 ml/min) si suggerisce di controllare periodicamente la funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4). Olmesartan e idroclorotiazide TECNIGEN è controindicato in pazienti con compromissione della funzionalità renale di grado severo (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione epatica

Olmesartan e idroclorotiazide TECNIGEN deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.4, 5.2). Nei pazienti con compromissione epatica moderata, la dose iniziale raccomandata di olmesartan medoxomil è di 10 mg una volta al giorno e la dose massima non deve superare i 20 mg una volta al giorno. Nei pazienti con compromissione epatica che assumono diuretici e/o altri medicinali antipertensivi si consiglia un attento monitoraggio della pressione arteriosa e della funzionalità renale. Non vi è esperienza sull'uso di olmesartan medoxomil in pazienti con grave compromissione epatica. Olmesartan e idroclorotiazide TECNIGEN 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 e idroclorotiazide TECNIGEN nei bambini e adolescenti sotto i 18 anni di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

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

Compromissione renale grave (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min).

Ipopotassiemia refrattaria, ipercalcemia, iponatremia e iperuricemia sintomatica.

Compromissione epatica grave, colestasi e patologie biliari ostruttive.

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Deplezione del volume intravascolare

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

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

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

Iperensione renovascolare

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

Compromissione renale e trapianto renale

Olmesartan e idroclorotiazide TECNIGEN non deve essere impiegato in pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3). Non sono necessari aggiustamenti posologici in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina ≥ 30 ml/min e < 60 ml/min). Tuttavia, in questi pazienti Olmesartan e idroclorotiazide TECNIGEN deve essere somministrato con cautela e si raccomanda di controllare periodicamente i livelli sierici di potassio, creatinina ed acido urico. Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale può verificarsi iperazotemia associata all'uso dei diuretici tiazidici. Se si evidenzia una progressiva compromissione renale, è necessaria una attenta rivalutazione della terapia, prendendo in considerazione la sospensione del diuretico. Non esiste esperienza di somministrazione di olmesartan e idroclorotiazide in pazienti sottoposti di recente a trapianto renale.

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

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

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

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

Compromissione epatica

Non vi è al momento esperienza con olmesartan medoxomil in pazienti con compromissione epatica grave. Inoltre, lievi alterazioni del bilancio idro-elettrolitico durante la terapia con tiazidi possono indurre coma epatico in pazienti con compromissione epatica o epatopatia progressiva. Pertanto, si deve esercitare cautela in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.2). L'impiego di Olmesartan e idroclorotiazide TECNIGEN è controindicato in pazienti con compromissione epatica grave, colestasi o ostruzione biliare (vedere paragrafi 4.3, 5.2).

Stenosi della valvola aortica e mitrale, miocardiopatia ipertrofica ostruttiva

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

Aldosteronismo primario

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

Effetti metabolici ed endocrini

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

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

Squilibrio elettrolitico

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

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

Il rischio di ipopotassiemia è maggiore in pazienti con cirrosi epatica, in pazienti con diuresi rapida, in pazienti che ricevano inadeguato apporto orale di elettroliti ed in pazienti che ricevano terapia concomitante con corticosteroidi o ACTH (vedere paragrafo 4.5). Al contrario, a causa dell'antagonismo dei recettori dell'angiotensina II (AT-1) di olmesartan medoxomil contenuto in Olmesartan e idroclorotiazide TECNIGEN, può manifestarsi iperpotassiemia, specialmente in presenza di compromissione della funzionalità renale e/o scompenso cardiaco e diabete mellito. Si raccomanda un adeguato controllo del potassio sierico nei pazienti a rischio. I diuretici risparmiatori di potassio, i supplementi di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio e gli altri medicinali che possono indurre incremento dei livelli sierici del potassio (come l'eparina) devono essere somministrati con cautela in concomitanza all'assunzione di Olmesartan e idroclorotiazide TECNIGEN (vedere paragrafo 4.5).

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

Le tiazidi possono ridurre l'escrezione urinaria del calcio e causare un lieve ed intermittente incremento del calcio sierico in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio. L'ipercalcemia può essere una manifestazione di un iperparatiroidismo occulto. Le tiazidi devono essere sospese prima di effettuare un'analisi per la funzionalità paratiroidea. E' stato dimostrato che le tiazidi aumentano l'escrezione urinaria di magnesio, con possibile ipomagnesemia.

Nei pazienti edematosi, in corso di esposizione ad alte temperature atmosferiche può verificarsi iponatremia da diluizione.

Litio

Come con altri medicinali contenenti antagonisti del recettore dell'angiotensina II e tiazidi in associazione, la somministrazione concomitante di litio ed Olmesartan e idroclorotiazide TECNIGEN non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Enteropatia simil-sprue

In casi molto rari, in pazienti in trattamento con olmesartan da pochi mesi o anni è stata riportata diarrea cronica con significativa perdita di peso, causata probabilmente da una reazione localizzata di ipersensibilità ritardata. Le biopsie intestinali dei pazienti hanno spesso messo in evidenza atrofia dei villi. Se un paziente manifesta questi sintomi in corso di trattamento con olmesartan, e in assenza di altre eziologie evidenti, il trattamento con olmesartan deve essere immediatamente sospeso e non deve essere ripreso. Se la diarrea non migliora entro una settimana dalla sospensione del trattamento deve essere consultato uno specialista (per esempio un gastroenterologo).

Miopia acuta e glaucoma secondario ad angolo chiuso

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

Differenze etniche

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

Test antidoping

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

Gravidanza

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

interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Altro

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

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

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

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con rari problemi su base ereditaria di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

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

Potenziali interazioni con olmesartan medoxomil e idroclorotiazide

Uso concomitante non raccomandato

Litio

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

Uso concomitante che richiede cautela

Baclofene

Può verificarsi potenziamento dell'effetto antipertensivo.

Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS)

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

In alcuni pazienti con compromissione della funzionalità renale (ad esempio pazienti disidratati o persone anziane con funzionalità renale compromessa), la somministrazione concomitante di antagonisti del recettore dell'angiotensina II e di inibitori della cicloossigenasi può determinare ulteriore deterioramento della funzionalità renale, compresa la possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile. Pertanto, tale associazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nelle persone anziane. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e si deve prendere in considerazione il controllo della funzionalità renale dopo l'inizio del trattamento concomitante e periodicamente nel corso di questo.

Uso concomitante da valutare

Amifostina

Può verificarsi potenziamento dell'effetto antipertensivo.

Altri medicinali antipertensivi

L'effetto ipotensivo causato da Olmesartan e idroclorotiazide TECNIGEN può essere aumentato dall'impiego concomitante di altri medicinali antipertensivi.

Alcool, barbiturici, stupefacenti o antidepressivi

Può verificarsi potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

Potenziali interazioni con olmesartan medoxomil

Uso concomitante non raccomandato

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

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

Medicinali che influenzano i livelli di potassio

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

Colesevelam, sequestrante degli acidi biliari

La somministrazione concomitante del colesevelam cloridrato, sequestrante degli acidi biliari, riduce l'esposizione sistemica, la concentrazione massima plasmatica e il $t_{1/2}$ di olmesartan. La somministrazione di olmesartan medoxomil almeno 4 ore prima del colesevelam cloridrato riduce l'effetto di questa interazione farmacologica. Deve essere presa in considerazione la somministrazione di olmesartan medoxomil almeno 4 ore prima della dose di colesevelam cloridrato (vedere paragrafo 5.2).

Informazioni aggiuntive

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

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

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

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

Potenziati interazioni con idroclorotiazide

Uso concomitante non raccomandato

Medicinali che influenzano i livelli di potassio

L'effetto di deplezione potassica dell'idroclorotiazide (vedere paragrafo 4.4) può essere potenziato dalla somministrazione concomitante di altri medicinali associati a perdita di potassio e ipopotassiemia (ad esempio altri diuretici che determinano potassiuria, lassativi, corticosteroidi, ACTH, amfotericina, carbenoxolone, penicillina G sodica o derivati dell'acido salicilico). Pertanto, tale uso concomitante non è raccomandato.

Uso concomitante che richiede cautela

Sali di calcio

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

Colestiramina e resine di colestipolo

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

Glicosidi della digitale

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

Medicinali che risentono delle alterazioni della potassiemia

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

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

Miorilassanti non depolarizzanti (ad esempio tubocurarina)

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

Medicinali anticolinergici (ad esempio atropina, biperiden)

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

Medicinali antidiabetici (medicinali orali e insulina)

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

Metformina

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

Beta bloccanti e diazossido

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

Amine pressorie (noradrenalina)

L'effetto delle amine pressorie può essere ridotto.

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

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

Amantadina

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

Medicinali citotossici (ad esempio ciclofosfamide, metotressato)

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

Salicilati

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

Metildopa

Sono stati segnalati casi isolati di anemia emolitica dopo uso concomitante di idroclorotiazide e metildopa.

Ciclosporina

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

Tetracicline

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza (vedere paragrafo 4.3)

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

Olmesartan medoxomil

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

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con antagonisti del recettore dell'angiotensina II, un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. Per le pazienti che

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

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

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

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

Idroclorotiazide

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

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

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

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

Allattamento

Olmesartan medoxomil

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di olmesartan e idroclorotiazide durante l'allattamento, l'uso di Olmesartan e idroclorotiazide TECNIGEN non è raccomandato e si devono preferire terapie alternative con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento specialmente in caso di neonati o prematuri

Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è escreta nel latte umano in piccole quantità. Alti dosaggi di tiazidi, comportando intensa diuresi, possono inibire la produzione di latte. L'uso di olmesartan e idroclorotiazide non è raccomandato durante l'allattamento. Se si usa Olmesartan e idroclorotiazide TECNIGEN durante l'allattamento le dosi devono essere mantenute più basse possibile.

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

Olmesartan e idroclorotiazide TECNIGEN può esercitare una lieve o moderata influenza sulla capacità di guidare i veicoli e sull'uso di macchinari. Capogiri o sintomi di affaticamento, in grado di compromettere la capacità di reazione, possono manifestarsi occasionalmente nei pazienti che seguono una terapia antipertensiva.

4.8 Effetti indesiderati

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

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

In studi clinici cui hanno partecipato 1155 pazienti che hanno ricevuto l'associazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide a dosaggi di 20/12,5 mg o 20/25 mg e 466 pazienti che hanno ricevuto placebo per periodi fino a 21 mesi, la frequenza complessiva di reazioni avverse alla associazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide è stata simile a quella relativa al placebo. Anche le interruzioni del trattamento dovute a reazioni avverse sono state simili per olmesartan medoxomil/idroclorotiazide 20/12,5 mg - 20/25 mg (2%) e per placebo (3%). La frequenza di reazioni avverse nel gruppo olmesartan medoxomil/idroclorotiazide in totale rispetto al placebo non è sembrata

essere correlata all'età (<65 anni verso ≥65 anni), al sesso o al gruppo etnico, benché la frequenza di capogiri sia stata lievemente superiore nei pazienti di età ≥ a 75 anni. Inoltre, la tollerabilità di olmesartan e idroclorotiazide ad alte dosi è stata valutata in studi clinici condotti in 3709 pazienti che hanno ricevuto olmesartan medoxomil in associazione con idroclorotiazide alle dosi di 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg.

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

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

Classe di Organi e Sistemi MeDRA	Reazioni avverse	Frequenza		
		Olmesartan e idroclorotiazide	Olmesartan	HCTZ
Infezioni e infestazioni	Scialoadeniti			Rara
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia aplastica			Rara
	Depressione midollare			Rara
	Anemia emolitica			Rara
	Leucopenia			Rara
	Neutropenia/Agranulocitosi			Rara
	Trombocitopenia		Non comune	Rara
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni anafilattiche		Non comune	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia			Non comune
	Glicosuria			Comune
	Ipercalcemia			Comune
	Ipercolesterolemia	Non comune		Molto comune
	Iperglicemia			Comune
	Iperpotassemia		Rara	
	Ipertrigliceridemia	Non comune	Comune	Molto comune
	Iperuricemia	Non comune	Comune	Molto comune
	Ipocloremia			Comune
	Alcalosi ipocloremica			Molto rara
	Ipopotassemia			Comune
	Ipomagnesemia			Comune
	Iponatriemia			Comune
Iperamilasemia			Comune	
Disturbi psichiatrici	Apatia			Rara
	Depressione			Rara
	Irrequietezza			Rara
	Disturbi del sonno			Rara
Patologie del sistema nervoso	Stato confusionale			Comune
	Convulsioni			Rara
	Disturbi della coscienza (come perdita di coscienza)	Rara		
	Capogiri/sensazione di testa vuota	Comune	Comune	Comune
	Cefalea	Comune	Comune	Rara
	Perdita di appetito			Non comune
	Parestesie			Rara
	Capogiri posturali	Non comune		
	Sonnolenza	Non comune		

	Sincope	Non comune		
Patologie dell'occhio	Riduzione della lacrimazione			Rara
	Offuscamento transitorio della vista			Rara
	Peggioramento di miopia preesistente			Non comune
	Miopia acuta, glaucoma acuto ad angolo chiuso			Non nota
	Xantopsia			Rara
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigini	Non comune	Non comune	Rara
Patologie cardiache	Angina pectoris		Non comune	
	Aritmie cardiache			Rara
	Palpitazioni	Non comune		
Patologie vascolari	Embolia			Rara
	Ipotensione	Non comune	Rara	
	Angioite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea)			Rara
	Ipotensione ortostatica	Non comune		Non comune
	Trombosi			Rara
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Bronchite		Comune	
	Tosse	Non comune	Comune	
	Dispnea			Rara
	Polmonite interstiziale			Rara
	Faringite		Comune	
	Edema polmonare			Rara
	Distress respiratorio			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			Rara
	Ileo paralitico			Molto rara
	Vomito	Non comune	Non comune	Comune
	Enteropatia simil-sprue (v. paragrafo 4.4)		Molto rara	
	Patologie epato-biliari	Colecistite acuta		
Icttero (ittero colestatico intraepatico)				Rara
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Dermatite allergica		Non comune	
	Reazioni anafilattiche cutanee			Rara
	Edema angioneurotico	Rara	Rara	
	Reazioni cutanee simil-lupus eritematoso			Rara
	Eczema	Non comune		
	Eritema			Non comune
	Esantema		Non comune	
	Reazioni di fotosensibilità			Non comune
	Prurito		Non comune	Non comune
	Porpora			Non comune
	Rash	Non comune	Non comune	Non

	Riesacerbazione di lupus eritematoso cutaneo			comune Rara
	Necrolisi epidermica tossica			Rara
	Orticaria	Rara	Non comune	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	Non comune		
	Artrite		Comune	
	Mal di schiena	Non comune	Comune	
	Spasmi muscolari	Non comune	Rara	
	Debolezza muscolare			Rara
	Mialgie	Non comune	Non comune	
	Dolore alle estremità	Non comune		
	Paresi Dolori scheletrici			Rara Comune
Patologie renali e urinarie	Insufficienza renale acuta	Rara	Rara	
	Ematuria	Non comune	Comune	
	Nefrite interstiziale			Rara
	Insufficienza renale		Rara	
	Disfunzione renale Infezioni urinarie			Rara Comune
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disfunzione erettile	Non comune		Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia	Comune	Non comune	
	Dolore toracico	Comune	Comune	
	Edema facciale		Non comune	
	Stanchezza	Comune	Comune	
	Febbre			Rara
	Sintomi di tipo influenzale		Comune	
	Letargia		Rara	
	Malessere	Rara	Non comune	
	Dolore		Comune	
	Edema periferico Debolezza	Comune Non comune	Comune	
Esami diagnostici	Iper alanina aminotransferasi	Non comune		
	Iper aspartato aminotransferasi	Non comune		
	Ipercalcemia	Non comune		
	Ipercreatininemia	Non comune	Rara	Comune
	Iper creatin fosfochinaseemia		Comune	
	Iperglicemia	Non comune		
	Riduzione dei valori di ematocrito	Rara		
	Riduzione dei valori di emoglobina	Rara		
	Iperlipidemia	Non comune		
	Ipotassiemia	Non comune		
	Iperpotassiemia	Non comune		
	Aumento dell'urea plasmatica	Non comune	Comune	Comune
	Iperazotemia	Rara		
	Iperuricemia	Rara		
	Iper gamma glutamil transferasi Aumento degli enzimi epatici	Non comune		Comune

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

Le più probabili manifestazioni attese di sovradosaggio da olmesartan medoxomil sono l'ipotensione e la tachicardia; può manifestarsi anche bradicardia. Il sovradosaggio da idroclorotiazide è associato a deplezione elettrolitica (ipopotassiemia, ipocloremia) e disidratazione dovuta ad eccessiva diuresi. I più comuni segni e sintomi di sovradosaggio sono nausea e sonnolenza. L'ipopotassiemia può determinare spasmi muscolari e/o aritmie cardiache accentuate associate all'uso concomitante di glicosidi della digitale o di certi medicinali antiaritmici.

Non sono disponibili dati sulla dializzabilità di olmesartan o idroclorotiazide.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione/Effetti farmacodinamici

Olmesartan e idroclorotiazide è un'associazione di un antagonista recettoriale dell'angiotensina II, olmesartan medoxomil, ed un diuretico tiazidico, idroclorotiazide. L'associazione di queste sostanze ha un effetto antipertensivo additivo, riducendo la pressione arteriosa in grado maggiore rispetto a ciascun componente da solo.

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

Olmesartan medoxomil è un antagonista selettivo del recettore dell'angiotensina II (tipo AT₁) efficace per via orale. L'angiotensina II è il principale ormone vasoattivo del sistema renina-angiotensina-aldosterone e riveste un ruolo significativo nella fisiopatologia dell'ipertensione. Gli effetti dell'angiotensina II comprendono vasocostrizione, stimolazione della sintesi e del rilascio dell'aldosterone, stimolazione cardiaca e riassorbimento renale del sodio. L'olmesartan blocca gli effetti vasocostrittore e aldosterone-secretorio dell'angiotensina II bloccando il suo legame al recettore AT₁ nei tessuti, compresa la muscolatura liscia vascolare e la ghiandola surrenale. L'azione dell'olmesartan è indipendente dall'origine o dalla via di sintesi dell'angiotensina II. L'antagonismo selettivo dell'olmesartan nei confronti del recettore dell'angiotensina II (AT₁) produce un aumento dei livelli plasmatici di renina e delle concentrazioni di angiotensina I e II e una qualche diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di aldosterone.

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

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

Con un trattamento continuato, la riduzione massima della pressione arteriosa viene raggiunta entro le 8 settimane successive all'inizio della terapia, sebbene una quota

sostanziale dell'effetto di diminuzione della pressione arteriosa venga già osservata dopo 2 settimane di trattamento.

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

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

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

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

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

L'endpoint composito primario (tempo al primo evento di raddoppio della creatinina sierica, nefropatia all'ultimo stadio, morte per tutte le cause) si è verificato in 116 pazienti nel gruppo olmesartan (41.1%) e in 129 pazienti del gruppo placebo (45.4%) (HR 0.97 [IC 95% 0.75-1.24]; p=0.791). L'endpoint secondario cardiovascolare composito si è verificato in 40 pazienti trattati con olmesartan (14.2%) e in 53 pazienti trattati con placebo (18.7%). Tale endpoint cardiovascolare composito comprendeva morte cardiovascolare in 10 pazienti (3.5%) che ricevevano olmesartan verso 3 pazienti (1.1%) che ricevevano placebo, mortalità totale 19 (6.7%) verso 20 (7.0%), ictus non fatale 8 (2.8%) verso 11 (3.9%) e infarto miocardico non fatale 3 (1.1%) verso 7 (2.5%), rispettivamente.

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

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

Efficacia e sicurezza clinica

L'associazione di olmesartan medoxomil e idroclorotiazide determina riduzione additiva della pressione arteriosa che generalmente aumenta all'aumentare della dose di ciascun componente. Nei dati complessivi degli studi controllati con placebo, la somministrazione dell'associazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide 20/12,5 mg e 20/25 mg ha determinato una riduzione media (detratta la riduzione dovuta al placebo) della pressione arteriosa sistolica/diastolica al valore più basso, rispettivamente, di 12/7 mmHg e di 16/9 mmHg. L'età ed il sesso non hanno avuto

alcun effetto clinicamente rilevante sulla risposta al trattamento con l'associazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide.

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

L'efficacia dell'associazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide è stata mantenuta nel corso di trattamenti a lungo termine (un anno). La sospensione del trattamento con olmesartan medoxomil, con o senza concomitante idroclorotiazide, non ha determinato una ipertensione da rimbalzo. Gli effetti dell'associazione fissa olmesartan medoxomil/idroclorotiazide su morbilità e mortalità cardiovascolari non sono attualmente noti.

Altre informazioni

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

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

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

Olmesartan medoxomil

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

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

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

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

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

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

Idroclorotiazide

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

Biotrasformazione ed eliminazione

Olmesartan medoxomil:

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

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

Idroclorotiazide

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

Olmesartan e idroclorotiazide

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

Farmacocinetica in gruppi speciali di pazienti

Anziani (dai 65 anni in su)

Nei pazienti ipertesi, l'AUC dell'olmesartan allo stato stazionario è risultata incrementata di circa il 35% nelle persone anziane (tra i 65 e i 75 anni) e di circa il 44% nelle persone molto anziane (≥ 75 anni) rispetto a pazienti più giovani (vedere paragrafo 4.2). Dati, peraltro limitati, suggeriscono che la clearance sistemica dell'idroclorotiazide sia ridotta negli anziani, sani od ipertesi, rispetto ai volontari sani giovani.

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

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

di circa il 65% rispetto ai controlli sani. I valori medi di C_{max} di olmesartan erano simili nei pazienti con compromissione epatica e nei soggetti sani. L'olmesartan medoxomil non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). La compromissione epatica non influenza significativamente la farmacocinetica dell'idroclorotiazide.

Interazioni farmacologiche

Colesevelam, sequestrante degli acidi biliari

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Come per entrambi i singoli componenti ed altri medicinali appartenenti a questa classe, l'organo bersaglio tossicologico principale dell'associazione è il rene. L'associazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide ha indotto alterazioni della funzionalità renale (aumento dell'azoto ureico sierico e della creatinina sierica). Dosaggi elevati hanno provocato degenerazione e rigenerazione tubulare nei reni dei ratti e dei cani, probabilmente mediante alterazioni dell'emodinamica renale (ridotta perfusione renale dovuta a ipotensione con ipossia tubulare e degenerazione cellulare tubulare). Inoltre, l'associazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide ha causato riduzione dei parametri eritrocitari (conta degli eritrociti, emoglobina, ematocrito) e riduzione ponderale del cuore nei ratti. Questi effetti sono stati osservati anche con gli altri antagonisti del recettore AT₁ e con gli ACE-inibitori; essi sembrano essere stati indotti da un'azione farmacologica di olmesartan medoxomil ad alte dosi e non sembrano essere rilevanti nell'uomo alle dosi terapeutiche consigliate.

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Polietilenglicole 6000

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina (Avicel PH 102)

Povidone

Croscarmellosa sodica

Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Ipromellosa 6cP

Diossido di titanio

Macrogol

Ferro ossido giallo

Ferro ossido rosso

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in OPA-Alu-PVC/alluminio.

Le confezioni contengono 28 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

TECNIGEN S.R.L VIA GALILEO GALILEI 40, 20092 - CINISELLO BALSAMO - MILANO (MI).

8. NUMERI DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE TECNIGEN 20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film - 28 compresse

AIC

OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE TECNIGEN 20 mg/25 mg compresse rivestite con film - 28 compresse

AIC

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE /RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data determinazione AIFA

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Data determinazione AIFA

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Olmesartan e idroclorotiazide TECNIGEN 40 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 40 mg di olmesartan medoxomil e 12,5 mg di idroclorotiazide
Olmesartan e idroclorotiazide TECNIGEN 40 mg/25 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 40 mg di olmesartan medoxomil e 25 mg di idroclorotiazide

Eccipienti con effetti noti:

Olmesartan e idroclorotiazide TECNIGEN 40 mg/12,5 mg compresse rivestite con film: ogni compressa rivestita con film contiene 300,50 mg di lattosio monoidrato
Olmesartan e idroclorotiazide TECNIGEN 40 mg/25 mg compresse rivestite con film: ogni compressa rivestita con film contiene 288,00 mg di lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa rivestita con film.
OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE TECNIGEN 40 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Compresse rivestite con film di colore giallo rossastro, ovali, biconvesse, lisce su entrambi i lati, della dimensione di circa 15 mm x 7 mm.
OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE TECNIGEN 40 mg/25 mg compresse rivestite con film
Compresse rivestite con film di colore rosa, ovali, biconvesse, con un'incisione su un lato e lisce sull'altro lato, della dimensione di circa 15 mm x 7 mm.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale.

Olmesartan e idroclorotiazide TECNIGEN 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg, associazioni fisse, sono indicati in pazienti adulti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata da olmesartan medoxomil 40 mg da solo.

4.2 **Posologia e modo di somministrazione**

Posologia

Adulti

La dose raccomandata di Olmesartan e idroclorotiazide TECNIGEN 40 mg/12,5 mg o 40 mg/25 mg è di una compressa al dì.

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

Olmesartan e idroclorotiazide TECNIGEN 40 mg/25 mg può essere somministrato in pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata da Olmesartan e idroclorotiazide TECNIGEN 40 mg/12,5 mg, associazione fissa.

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

Olmesartan e idroclorotiazide TECNIGEN 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg possono essere assunti sia a digiuno che a stomaco pieno.

Anziani (dai 65 anni in su)

Nelle persone anziane è raccomandata la stessa posologia dell'associazione utilizzata negli adulti. La pressione arteriosa deve essere attentamente monitorata.

Compromissione renale

Olmesartan e idroclorotiazide TECNIGEN è controindicato in pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min). La dose massima di olmesartan medoxomil in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina 30-60 ml/min) è di 20 mg di olmesartan medoxomil una volta al dì, a causa della limitata esperienza con dosaggi più elevati in questo gruppo di pazienti, ed è consigliato un monitoraggio periodico. Pertanto, Olmesartan e idroclorotiazide TECNIGEN 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg sono controindicati in tutti gli stadi della compromissione renale (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Olmesartan e idroclorotiazide TECNIGEN 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg devono essere usati con cautela nei pazienti con compromissione epatica lieve (vedere paragrafi 4.4, 5.2). Si consiglia un attento monitoraggio della pressione arteriosa e della funzionalità renale nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica che assumono diuretici e/o altri farmaci antipertensivi. Nei pazienti con compromissione epatica moderata, la dose iniziale raccomandata di olmesartan medoxomil è di 10 mg una volta al giorno e la dose massima non deve superare i 20 mg una volta al giorno. Non vi è esperienza sull'uso di olmesartan medoxomil in pazienti con grave compromissione epatica. Olmesartan e idroclorotiazide TECNIGEN 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg non devono, pertanto, essere utilizzati in pazienti con compromissione epatica moderata e grave (vedere paragrafi 4.3 e 5.2), così come in pazienti affetti da colestasi e ostruzione biliare (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di olmesartan e idroclorotiazide 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

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

4.3 **Controindicazioni**

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

Compromissione renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Ipotassiemia refrattaria, ipercalcemia, iponatremia e iperuricemia sintomatica.

Compromissione epatica di grado moderato e grave, colestasi e patologie biliari ostruttive (vedere paragrafo 5.2).

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

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

4.4 **Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Deplezione del volume intravascolare

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

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

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

Iperensione renovascolare

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

Compromissione renale e trapianto renale

Olmesartan e idroclorotiazide TECNIGEN non deve essere impiegato in pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3). Non sono necessari aggiustamenti posologici in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina $\geq 30 \text{ ml/min}$ e $< 60 \text{ ml/min}$). Tuttavia, in questi pazienti Olmesartan e idroclorotiazide TECNIGEN deve essere somministrato con cautela e si raccomanda di controllare periodicamente i livelli sierici di potassio, creatinina ed acido urico. Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale può verificarsi iperazotemia associata all'uso dei diuretici tiazidici. Se si evidenzia una progressiva compromissione renale, è necessaria una attenta rivalutazione della terapia, prendendo in considerazione la sospensione del diuretico. Non esiste esperienza di somministrazione di olmesartan e idroclorotiazide in pazienti sottoposti di recente a trapianto renale.

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

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

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

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

Compromissione epatica

Non vi è al momento esperienza con olmesartan medoxomil in pazienti con compromissione epatica grave. Inoltre, lievi alterazioni del bilancio idro-elettrolitico durante la terapia con tiazidi possono indurre coma epatico in pazienti con compromissione epatica o epatopatia progressiva. Pertanto, si deve esercitare cautela in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.2). L'impiego di Olmesartan e idroclorotiazide TECNIGEN è controindicato in pazienti con

compromissione epatica grave, colestasi o ostruzione biliare (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Stenosi della valvola aortica e mitrale, miocardiopatia ipertrofica ostruttiva

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

Aldosteronismo primario

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

Effetti metabolici ed endocrini

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

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

Squilibrio elettrolitico

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

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

Il rischio di ipopotassiemia è maggiore in pazienti con cirrosi epatica, in pazienti con diuresi rapida, in pazienti che ricevano inadeguato apporto orale di elettroliti ed in pazienti che ricevano terapia concomitante con corticosteroidi o ACTH (vedere paragrafo 4.5). Al contrario, a causa dell'antagonismo dei recettori dell'angiotensina II (AT-1) di olmesartan medoxomil contenuto in Olmesartan e idroclorotiazide TECNIGEN, può manifestarsi iperpotassiemia, specialmente in presenza di compromissione della funzionalità renale e/o scompenso cardiaco e diabete mellito. Si raccomanda un adeguato controllo del potassio sierico nei pazienti a rischio. I diuretici risparmiatori di potassio, i supplementi di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio e gli altri medicinali che possono indurre incremento dei livelli sierici del potassio (come l'eparina) devono essere somministrati con cautela in concomitanza all'assunzione di Olmesartan e idroclorotiazide TECNIGEN (vedere paragrafo 4.5).

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

Le tiazidi possono ridurre l'escrezione urinaria del calcio e causare un lieve ed intermittente incremento del calcio sierico in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio. L'ipercalcemia può essere una manifestazione di un iperparatiroidismo occulto. Le tiazidi devono essere sospese prima di effettuare un'analisi per la funzionalità paratiroidea. È stato dimostrato che le tiazidi aumentano l'escrezione urinaria di magnesio, con possibile ipomagnesemia.

Nei pazienti edematosi, in corso di esposizione ad alte temperature atmosferiche può verificarsi iponatremia da diluizione.

Litio

Come con altri medicinali contenenti antagonisti del recettore dell'angiotensina II e tiazidi in associazione, la somministrazione concomitante di litio ed Olmesartan e idroclorotiazide TECNIGEN non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Enteropatia simil-sprue

In casi molto rari, in pazienti in trattamento con olmesartan da pochi mesi o anni è stata riportata diarrea cronica con significativa perdita di peso, causata probabilmente da una reazione localizzata di ipersensibilità ritardata. Le biopsie intestinali dei pazienti hanno spesso messo in evidenza atrofia dei villi. Se un paziente manifesta questi sintomi in corso di trattamento con olmesartan, e in assenza di altre eziologie evidenti, il trattamento con olmesartan deve essere immediatamente sospeso e non deve essere ripreso. Se la diarrea non migliora entro una settimana dalla sospensione del trattamento deve essere consultato uno specialista (per esempio un gastroenterologo).

Miopia acuta e glaucoma secondario ad angolo chiuso

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

Differenze etniche

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

Test antidoping

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

Gravidanza

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

Altro

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

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

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

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con rari problemi su base ereditaria di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

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

Potenziati interazioni con olmesartan medoxomil e idroclorotiazide

Uso concomitante non raccomandato

Litio

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

Uso concomitante che richiede cautela

Baclofene

Può verificarsi potenziamento dell'effetto antipertensivo.

Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS)

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

In alcuni pazienti con compromissione della funzionalità renale (ad esempio pazienti disidratati o persone anziane con funzionalità renale compromessa), la somministrazione concomitante di antagonisti del recettore dell'angiotensina II e di

inibitori della cicloossigenasi può determinare ulteriore deterioramento della funzionalità renale, compresa la possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile. Pertanto, tale associazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nelle persone anziane. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e si deve prendere in considerazione il controllo della funzionalità renale dopo l'inizio del trattamento concomitante e periodicamente nel corso di questo.

Uso concomitante da valutare

Amifostina

Può verificarsi potenziamento dell'effetto antipertensivo.

Altri medicinali antipertensivi

L'effetto ipotensivo causato da Olmesartan e idroclorotiazide TECNIGEN può essere aumentato dall'impiego concomitante di altri medicinali antipertensivi.

Alcool, barbiturici, stupefacenti o antidepressivi

Può verificarsi potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

Potenziali interazioni con olmesartan medoxomil

Uso concomitante non raccomandato

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

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

Medicinali che influenzano i livelli di potassio

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

Colesevelam, sequestrante degli acidi biliari

La somministrazione concomitante del colesevelam cloridrato, sequestrante degli acidi biliari, riduce l'esposizione sistemica, la concentrazione massima plasmatica e il $t_{1/2}$ di olmesartan. La somministrazione di olmesartan medoxomil almeno 4 ore prima del colesevelam cloridrato riduce l'effetto di questa interazione farmacologica. Deve essere presa in considerazione la somministrazione di olmesartan medoxomil almeno 4 ore prima della dose di colesevelam cloridrato (vedere paragrafo 5.2).

Informazioni aggiuntive

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

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

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

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

Potenziali interazioni con idroclorotiazide

Uso concomitante non raccomandato

Medicinali che influenzano i livelli di potassio

L'effetto di deplezione potassica dell'idroclorotiazide (vedere paragrafo 4.4) può essere potenziato dalla somministrazione concomitante di altri medicinali associati a perdita di potassio e ipopotassiemia (ad esempio altri diuretici che determinano potassiuria, lassativi, corticosteroidi, ACTH, amfotericina, carbenoxolone, penicillina G sodica o derivati dell'acido salicilico). Pertanto, tale uso concomitante non è raccomandato.

Uso concomitante che richiede cautela

Sali di calcio

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

Colestiramina e resine di colestipolo

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

Glicosidi della digitale

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

Medicinali che risentono delle alterazioni della potassiemia

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

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

Miorilassanti non depolarizzanti (ad esempio tubocurarina)

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

Medicinali anticolinergici (ad esempio atropina, biperiden)

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

Medicinali antidiabetici (medicinali orali e insulina)

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

Metformina

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

Beta bloccanti e diazossido

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

Amine pressorie (noradrenalina)

L'effetto delle amine pressorie può essere ridotto.

Medicinali usati nel trattamento della gotta (per esempio probenecid, sulfinpirazone e allopurinolo)

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

Amantadina

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

Medicinali citotossici (ad esempio ciclofosfamide, metotressato)

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

Salicilati

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

Metildopa

Sono stati segnalati casi isolati di anemia emolitica dopo uso concomitante di idroclorotiazide e metildopa.

Ciclosporina

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

Tetracicline

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

4.6 **Fertilità, gravidanza e allattamento**

Gravidanza (vedere paragrafo 4.3)

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

Olmesartan medoxomil

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

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

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

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

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

Idroclorotiazide

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

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

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

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

Allattamento

Olmesartan medoxomil

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di Olmesartan e idroclorotiazide TECNIGEN durante l'allattamento, l'uso di Olmesartan e idroclorotiazide TECNIGEN non è raccomandato e si devono preferire terapie alternative con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento specialmente in caso di neonati o prematuri

Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è escreta nel latte umano in piccole quantità. Alti dosaggi di tiazidi, comportando intensa diuresi, possono inibire la produzione di latte. L'uso di olmesartan e idroclorotiazide non è raccomandato durante l'allattamento. Se si usa Olmesartan e idroclorotiazide TECNIGEN durante l'allattamento le dosi devono essere mantenute più basse possibile.

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

Olmesartan e idroclorotiazide TECNIGEN può esercitare una lieve o moderata influenza sulla capacità di guidare i veicoli e sull'uso di macchinari. Capogiri o sintomi di affaticamento, in grado di compromettere la capacità di reazione, possono manifestarsi occasionalmente nei pazienti che seguono una terapia antipertensiva.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse più comunemente riportate in corso di trattamento con olmesartan e idroclorotiazide 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg sono cefalea (2,9%), capogiri (1,9%) ed affaticamento (1,0%).

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

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

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

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

Per classificare la frequenza delle reazioni avverse è stata impiegata la seguente terminologia: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), molto rara ($< 1/10000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classe di Organi e Sistemi MeDRA	Reazioni avverse	Frequenza		
		Olmesartan e idroclorotiazide	Olmesartan	HCTZ
Infezioni e infestazioni	Scialoedeniti			Rara
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia aplastica			Rara
	Depressione midollare			Rara
	Anemia emolitica			Rara
	Leucopenia			Rara
	Neutropenia/Agranulocitosi			Rara
	Trombocitopenia		Non comune	Rara
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni anafilattiche		Non comune	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia			Non comune
	Glicosuria			Comune
	Ipercalcemia			Comune
	Ipercolesterolemia	Non comune		Molto comune
	Iperglicemia			Comune
	Iperpotassemia		Rara	
	Ipertrigliceridemia	Non comune	Comune	Molto comune
	Iperuricemia	Non comune	Comune	Molto comune
	Ipocloremia			Comune
	Alcalosi ipocloremica			Molto rara
Ipopotassemia			Comune	

	Ipomagnesemia			Comune	
	Iponatriemia			Comune	
	Iperamilasemia			Comune	
Disturbi psichiatrici	Apatia			Rara	
	Depressione			Rara	
	Irrequietezza			Rara	
	Disturbi del sonno			Rara	
Patologie del sistema nervoso	Stato confusionale			Comune	
	Convulsioni			Rara	
	Disturbi della coscienza (come perdita di coscienza)	Rara			
	Capogiri/sensazione di testa vuota	Comune	Comune	Comune	
	Cefalea	Comune	Comune	Rara	
	Perdita di appetito			Non comune	
	Parestesie			Rara	
	Capogiri posturali	Non comune			
	Sonnolenza	Non comune			
	Sincope	Non comune			
	Patologie dell'occhio	Riduzione della lacrimazione			Rara
Offuscamento transitorio della vista				Rara	
Peggioramento di miopia preesistente				Non comune	
Miopia acuta, glaucoma acuto ad angolo chiuso				Non nota	
Xantopsia				Rara	
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigini	Non comune	Non comune	Rara	
Patologie cardiache	Angina pectoris		Non comune		
	Aritmie cardiache			Rara	
	Palpitazioni	Non comune			
Patologie vascolari	Embolia			Rara	
	Ipotensione	Non comune	Rara		
	Angioite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea)			Rara	
	Ipotensione ortostatica	Non comune		Non comune	
	Trombosi			Rara	
	Bronchite		Comune		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Non comune	Comune		
	Dispnea			Rara	
	Polmonite interstiziale			Rara	
	Faringite		Comune		
	Edema polmonare			Rara	
	Distress respiratorio			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				Rara	
Ileo paralitico				Molto rara	
Vomito		Non comune	Non comune	Comune	
Enteropatia simil-sprue		Molto rara			

	(v. paragrafo 4.4)			
Patologie epato-biliari	Colecistite acuta			Rara
	Ittero (ittero colestatico intraepatico)			Rara
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Dermatite allergica		Non comune	
	Reazioni anafilattiche cutanee			Rara
	Edema angioneurotico	Rara	Rara	
	Reazioni cutanee simil-lupus eritematoso			Rara
	Eczema	Non comune		
	Eritema			Non comune
	Esantema		Non comune	
	Reazioni di fotosensibilità			Non comune
	Prurito		Non comune	Non comune
	Porpora			Non comune
	Rash	Non comune	Non comune	Non comune
	Riesacerbazione di lupus eritematoso cutaneo			Rara
	Necrolisi epidermica tossica			Rara
	Orticaria	Rara	Non comune	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	Non comune		
	Artrite		Comune	
	Mal di schiena	Non comune	Comune	
	Spasmi muscolari	Non comune	Rara	
	Debolezza muscolare			Rara
	Mialgie	Non comune	Non comune	
	Dolore alle estremità	Non comune		
	Paresi			Rara
Patologie renali e urinarie	Dolori scheletrici		Comune	
	Insufficienza renale acuta	Rara	Rara	
	Ematuria	Non comune	Comune	
	Nefrite interstiziale			Rara
	Insufficienza renale		Rara	
	Disfunzione renale			Rara
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Infezioni urinarie		Comune	
	Disfunzione erettile	Non comune		Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia	Comune	Non comune	
	Dolore toracico	Comune	Comune	
	Edema facciale		Non comune	
	Stanchezza	Comune	Comune	
	Febbre			Rara
	Sintomi di tipo influenzale		Comune	
	Letargia		Rara	
	Malessere	Rara	Non comune	
	Dolore		Comune	
	Edema periferico	Comune	Comune	
	Debolezza	Non comune		
Esami diagnostici	Iper alanina aminotransferasi	Non comune		
	Iper aspartato aminotransferasi	Non comune		
	Ipercalcemia	Non comune		
	Ipercreatininemia	Non comune	Rara	Comune
	Iper creatin fosfochinemia		Comune	

	Iperglicemia	Non comune		
	Riduzione dei valori di ematocrito	Rara		
	Riduzione dei valori di emoglobina	Rara		
	Iperlipidemia	Non comune		
	Ipopotassiemia	Non comune		
	Iperpotassiemia	Non comune		
	Aumento dell'urea plasmatica	Non comune	Comune	Comune
	Iperazotemia	Rara		
	Iperuricemia	Rara		
	Iper gamma glutamil transferasi	Non comune		
	Aumento degli enzimi epatici		Comune	

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche sugli effetti o sul trattamento del sovradosaggio di olmesartan e idroclorotiazide. Il paziente deve essere attentamente controllato e il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. La gestione dipende dal tempo intercorso dall'assunzione e dalla gravità della sintomatologia. Le misure suggerite comprendono l'induzione del vomito e/o la lavanda gastrica. Il carbone attivo può essere utile nel trattamento del sovradosaggio. Gli elettroliti sierici e la creatinina devono essere controllati frequentemente. Se interviene ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina, con veloce ripristino del volume plasmatico e dei sali. Le più probabili manifestazioni attese di sovradosaggio da olmesartan medoxomil sono l'ipotensione e la tachicardia; può manifestarsi anche bradicardia. Il sovradosaggio da idroclorotiazide è associato a deplezione elettrolitica (ipopotassiemia, ipocloremia) e disidratazione dovuta ad eccessiva diuresi. I più comuni segni e sintomi di sovradosaggio sono nausea e sonnolenza. L'ipopotassiemia può determinare spasmi muscolari e/o aritmie cardiache accentuate associate all'uso concomitante di glicosidi della digitale o di certi medicinali antiaritmici. Non sono disponibili dati sulla dializzabilità di olmesartan o idroclorotiazide.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione/Effetti farmacodinamici

Olmesartan e idroclorotiazide è un'associazione di un antagonista recettoriale dell'angiotensina II, olmesartan medoxomil, ed un diuretico tiazidico, idroclorotiazide. L'associazione di queste sostanze ha un effetto antipertensivo additivo, riducendo la pressione arteriosa in grado maggiore rispetto a ciascun componente da solo.

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

Olmesartan medoxomil è un antagonista selettivo del recettore dell'angiotensina II (tipo AT₁) efficace per via orale. L'angiotensina II è il principale ormone vasoattivo del sistema renina-angiotensina-aldosterone e riveste un ruolo significativo nella fisiopatologia dell'ipertensione. Gli effetti dell'angiotensina II comprendono vasocostrizione, stimolazione della sintesi e del rilascio dell'aldosterone, stimolazione cardiaca e riassorbimento renale del sodio. L'olmesartan blocca gli effetti vasocostrittore e

aldosterone-secretorio dell'angiotensina II bloccando il suo legame al recettore AT1 nei tessuti, compresa la muscolatura liscia vascolare e la ghiandola surrenale. L'azione dell'olmesartan è indipendente dall'origine o dalla via di sintesi dell'angiotensina II. L'antagonismo selettivo dell'olmesartan nei confronti del recettore dell'angiotensina II (AT₁) produce un aumento dei livelli plasmatici di renina e delle concentrazioni di angiotensina I e II e una qualche diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di aldosterone.

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

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

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

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

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

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

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

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

L'endpoint composito primario (tempo al primo evento di raddoppio della creatinina sierica, nefropatia all'ultimo stadio, morte per tutte le cause) si è verificato in 116 pazienti nel gruppo olmesartan (41.1%) e in 129 pazienti del gruppo placebo (45.4%) (HR 0.97 [IC 95% 0.75-1.24]; p=0.791). L'endpoint secondario cardiovascolare composito si è verificato in 40 pazienti trattati con olmesartan (14.2%) e in 53 pazienti trattati con placebo (18.7%). Tale endpoint cardiovascolare composito comprendeva morte cardiovascolare in 10 pazienti (3.5%) che ricevevano olmesartan verso 3 pazienti (1.1%) che ricevevano placebo, mortalità totale 19 (6.7%) verso 20 (7.0%), ictus non fatale 8 (2.8%) verso 11 (3.9%) e infarto miocardico non fatale 3 (1.1%) verso 7 (2.5%), rispettivamente.

L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico. Il meccanismo dell'effetto antipertensivo dei diuretici tiazidici non è pienamente conosciuto. Le tiazidi agiscono sui meccanismi di riassorbimento elettrolitico del tubulo renale, aumentando direttamente l'escrezione del sodio e del cloro in quantità approssimativamente equivalenti. L'azione diuretica dell'idroclorotiazide riduce il volume plasmatico, aumenta l'attività della renina

plasmatica ed aumenta la secrezione di aldosterone, con conseguente aumento della perdita di bicarbonato e potassio con le urine, e riduzione del potassio sierico. Il legame renina-aldosterone è mediato dall'angiotensina II e, pertanto, la somministrazione concomitante di un antagonista recettoriale dell'angiotensina II tende a contrastare la perdita di potassio associata ai diuretici tiazidici. Con l'idroclorotiazide, l'inizio della diuresi avviene dopo circa due ore e il picco dell'effetto dopo circa quattro ore dalla somministrazione, mentre l'effetto persiste approssimativamente per 6-12 ore.

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

Efficacia e sicurezza clinica

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

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

L'efficacia dell'associazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide è stata mantenuta nel corso di trattamenti a lungo termine (un anno). La sospensione del trattamento con olmesartan medoxomil, con o senza concomitante idroclorotiazide, non ha determinato una ipertensione da rimbalzo. Gli effetti dell'associazione fissa olmesartan medoxomil/idroclorotiazide su morbilità e mortalità cardiovascolari non sono attualmente noti.

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

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

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

Un secondo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo ha valutato l'efficacia dell'aggiunta di idroclorotiazide al trattamento di pazienti non adeguatamente controllati dopo otto settimane di trattamento con olmesartan medoxomil 40 mg. I pazienti continuavano ad assumere olmesartan medoxomil/idroclorotiazide 40 mg oppure ricevevano un'aggiunta di idroclorotiazide 12,5 mg o 25 mg, rispettivamente, per ulteriori otto settimane. Un quarto gruppo era randomizzato a ricevere olmesartan medoxomil/idroclorotiazide 20 mg/12,5 mg.

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

Un confronto tra i pazienti che avevano ricevuto olmesartan medoxomil/idroclorotiazide 20 mg/12,5 mg e quelli che avevano ricevuto 40 mg/12,5 mg ha mostrato una differenza statisticamente significativa della riduzione della pressione sistolica di 2,6 mmHg in favore della associazione a più elevato dosaggio ($p=0,0255$), mentre, per quanto riguarda la riduzione della pressione diastolica, si osservava una differenza di 0,9 mmHg. Il monitoraggio della pressione arteriosa ambulatoria (ABPM), basato sulle variazioni medie dei dati relativi alla pressione sistolica e diastolica nelle 24 ore, diurna e notturna, hanno confermato i risultati ottenuti con le misurazioni convenzionali della pressione arteriosa.

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

Dopo otto settimane di terapia con l'associazione, la pressione arteriosa sistolica/diastolica era significativamente ridotta, rispetto al basale, di 17,1/10,5 mmHg nel gruppo olmesartan medoxomil/ idroclorotiazide 20 mg/25 mg e di 17,4/11,2 mmHg nel gruppo olmesartan medoxomil/ idroclorotiazide 40 mg/25 mg. Le differenze tra i due gruppi di trattamento non erano statisticamente significative quando si usava la misurazione convenzionale della pressione arteriosa, il che potrebbe essere spiegato dal noto andamento piatto della curva dose risposta degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, come olmesartan medoxomil.

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

L'effetto antipertensivo di olmesartan medoxomil/idroclorotiazide non era influenzato da età, sesso o presenza di diabete.

Altre informazioni

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

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

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

Olmesartan medoxomil

L'olmesartan medoxomil è un pro-farmaco rapidamente convertito in un metabolita farmacologicamente attivo, olmesartan, dalle esterasi nella mucosa intestinale e nella circolazione portale durante l'assorbimento dal tratto gastrointestinale. Non vi è traccia di olmesartan medoxomil intatto o della catena laterale medoxomil intatta nel plasma o

negli escreti. La biodisponibilità assoluta media di olmesartan, nella formulazione in compresse, è stata del 25,6%.

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

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

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

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

Idroclorotiazide

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

Biotrasformazione ed eliminazione

Olmesartan medoxomil:

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

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

Idroclorotiazide

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

Olmesartan e idroclorotiazide

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

Farmacocinetica in gruppi speciali di pazienti

Anziani (dai 65 anni in su)

Nei pazienti ipertesi, l'AUC dell'olmesartan allo stato stazionario è risultata incrementata di circa il 35% nelle persone anziane (tra i 65 e i 75 anni) e di circa il 44% nelle persone molto anziane (≥ 75 anni) rispetto a pazienti più giovani (vedere paragrafo 4.2). Dati, peraltro limitati, suggeriscono che la clearance sistemica dell'idroclorotiazide sia ridotta negli anziani, sani od ipertesi, rispetto ai volontari sani giovani.

Compromissione renale

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

paragrafi 4.2, 4.4). L'emivita dell'idroclorotiazide è prolungata nei pazienti con compromissione della funzionalità renale.

Compromissione epatica

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

Interazioni farmacologiche

Colesevelam, sequestrante degli acidi biliari

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Come per entrambi i singoli componenti ed altri medicinali appartenenti a questa classe, l'organo bersaglio tossicologico principale dell'associazione è il rene. L'associazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide ha indotto alterazioni della funzionalità renale (aumento dell'azoto ureico sierico e della creatinina sierica). Dosaggi elevati hanno provocato degenerazione e rigenerazione tubulare nei reni dei ratti e dei cani, probabilmente mediante alterazioni dell'emodinamica renale (ridotta perfusione renale dovuta a ipotensione con ipossia tubulare e degenerazione cellulare tubulare). Inoltre, l'associazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide ha causato riduzione dei parametri eritrocitari (conta degli eritrociti, emoglobina, ematocrito) e riduzione ponderale del cuore nei ratti. Questi effetti sono stati osservati anche con gli altri antagonisti del recettore AT₁ e con gli ACE-inibitori; essi sembrano essere stati indotti da un'azione farmacologica di olmesartan medoxomil ad alte dosi e non sembrano essere rilevanti nell'uomo alle dosi terapeutiche consigliate.

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Polietilenglicole 6000

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina (Avicel PH 102)

Povidone

Croscarmellosa sodica

Magnesio stearato
Rivestimento della compressa
Ipromellosa 6cP
Diossido di titanio
Macrogol
Ferro ossido giallo
Ferro ossido rosso

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in OPA-Alu-PVC/alluminio.

Le confezioni contengono 28, compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

TECNIGEN S.R.L VIA GALILEO GALILEI 40, 20092 - CINISELLO BALSAMO - MILANO (MI).

8. NUMERI DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE TECNIGEN 20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film - 28 compresse

AIC

OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE TECNIGEN 20 mg/25 mg compresse rivestite con film - 28 compresse

AIC

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE /RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data determinazione AIFA

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Data determinazione AIFA