

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Olmesartan e Idroclorotiazide Zentiva 20 mg / 12,5 mg

Olmesartan e Idroclorotiazide Zentiva 20 mg / 25 mg

Olmesartan e Idroclorotiazide Zentiva 40 mg / 12,5 mg

Olmesartan e Idroclorotiazide Zentiva 40 mg / 25 mg

Compresse rivestite con film

Il nome del medicinale è Olmesartan e Idroclorotiazide Zentiva 20 mg / 12,5 mg, 20 mg / 25 mg, 40 mg / 12,5 mg or 40 mg / 25 mg e di seguito viene indicato Olmesartan e Idroclorotiazide Zentiva in tutto il testo.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Olmesartan e Idroclorotiazide Zentiva 20 mg / 12,5 mg compresse rivestite con film: ciascuna compressa rivestita con film contiene 20 mg olmesartan medoxomil e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Olmesartan e Idroclorotiazide Zentiva 20 mg / 25 mg compresse rivestite con film: ciascuna compressa rivestita con film contiene 20 mg olmesartan medoxomil e 25 mg di idroclorotiazide.

Olmesartan e Idroclorotiazide Zentiva 40 mg / 12,5 mg compresse rivestite con film: ciascuna compressa rivestita con film contiene 40 mg olmesartan medoxomil e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Olmesartan e Idroclorotiazide Zentiva 40 mg / 25 mg compresse rivestite con film: ciascuna compressa rivestita con film contiene 40 mg olmesartan medoxomil e 25 mg di idroclorotiazide.

Eccipiente con effetti noti:

Olmesartan e Idroclorotiazide Zentiva 20 mg / 12,5 mg: Ciascuna compressa contiene 103,4 mg di lattosio monoidrato.

Olmesartan e Idroclorotiazide Zentiva 20 mg / 25 mg: Ciascuna compressa contiene 90,9 mg di lattosio monoidrato.

Olmesartan e Idroclorotiazide Zentiva 40 mg / 12,5 mg: Ciascuna compressa contiene 219,3 mg di lattosio monoidrato.

Olmesartan e Idroclorotiazide Zentiva 40 mg / 25 mg: Ciascuna compressa contiene 206,8 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Olmesartan e Idroclorotiazide Zentiva 20 mg / 12,5 mg: compressa rivestita con film marrone chiaro, rotonda con diametro di 8,6 mm.

Olmesartan e Idroclorotiazide Zentiva 20 mg / 25 mg: compressa rivestita con film da rosa a rosacea, rotonda con diametro di 8,6 mm.

Olmesartan e Idroclorotiazide Zentiva 40 mg / 12,5 mg: compressa rivestita con film marrone chiaro, ovale, lunga 15,2 mm e larga 7,2 mm.

Olmesartan e Idroclorotiazide Zentiva 40 mg / 25 mg: compressa rivestita con film da rosa a rosacea, ovale, lunga 15,2 mm e larga 7,2 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale.

Olmesartan e Idroclorotiazide Zentiva, associazioni fisse, sono indicate nei 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 Zentiva non è utilizzato come terapia iniziale, ma nei pazienti la cui pressione del sangue non è controllata adeguatamente da olmesartan medoxomil da solo.

Quando clinicamente appropriato, può essere considerato il passaggio diretto dalla monoterapia con olmesartan medoxomil 20 mg o 40 mg all'associazione fissa, considerando che l'effetto antiipertensivo di olmesartan medoxomil è massimo dopo circa 8 settimane dell'inizio della terapia (vedere paragrafo 5.1). Si raccomanda una titolazione dei singoli componenti.

La dose raccomandata è di 1 compressa al giorno di Olmesartan e Idroclorotiazide Zentiva.

Olmesartan e Idroclorotiazide Zentiva 20 mg / 12,5 mg or 40 mg / 12,5 mg può essere somministrato a pazienti la cui pressione del sangue non è adeguatamente controllata da 20 mg o 40 mg di olmesartan medoxomil da solo.

Olmesartan e Idroclorotiazide Zentiva 20 mg / 25 or 40 mg / 25 mg può essere somministrato a pazienti la cui pressione del sangue non è adeguatamente controllata da Olmesartan e Idroclorotiazide Zentiva 20 mg / 12,5 mg or 40 mg / 12,5 mg in associazione fissa.

Per comodità, pazienti che ricevono olmesartan medoxomil e idroclorotiazide da compresse separate possono passare a Olmesartan e Idroclorotiazide Zentiva compresse che contengono le stesse dosi dei singoli componenti.

Anziani (dai 65 anni in su)

Nei pazienti anziani è raccomandato lo stesso dosaggio dell'associazione utilizzata negli adulti. La pressione del sangue deve essere strettamente controllata.

Danno renale

La dose massima di olmesartan medoxomil in pazienti con danno renale da lieve a moderato (clearance della creatinina di 30 – 60 ml/min) è di 20 mg olmesartan medoxomil una volta al giorno, a causa della limitata esperienza con i dosaggi più alti in questo gruppo di pazienti, ed è consigliato un monitoraggio periodico della funzione renale (vedere paragrafo 4.4).

Olmesartan e Idroclorotiazide Zentiva 20 mg / 12,5 mg e 20 mg / 25 mg è quindi controindicato in pazienti con danno renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min). Olmesartan e Idroclorotiazide Zentiva 40 mg / 12,5 mg and 40 mg / 25 mg è quindi controindicato in tutti gli stadi del danno renale (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Olmesartan e Idroclorotiazide Zentiva 20 mg / 12,5 mg and 20 mg / 25 mg deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. Olmesartan e Idroclorotiazide Zentiva 40 mg / 12,5 mg e 40 mg / 25 mg deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione epatica lieve (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Si consiglia uno stretto controllo della pressione del sangue e della funzione renale in pazienti epatici compromessi che ricevono diuretici e/o altri agenti antiipertensivi. In pazienti con compromissione epatica moderata è raccomandata una dose iniziale di 10 mg di olmesartan medoxomil una volta al giorno e la dose massima non deve superare 20 mg una volta al giorno. Non c'è esperienza di olmesartan medoxomil in pazienti con compromissione epatica grave.

Olmesartan e Idroclorotiazide Zentiva 20 mg / 12,5 mg e 20 mg / 25 mg è controindicato in pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.3 e 5.2). Olmesartan e Idroclorotiazide Zentiva 40 mg / 12,5 mg e 40 mg / 25 mg è controindicato in pazienti con compromissione epatica moderata e grave (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Olmesartan e Idroclorotiazide Zentiva è controindicato in pazienti con colestasi e ostruzione biliare (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Olmesartan e Idroclorotiazide Zentiva 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.

Olmesartan e Idroclorotiazide Zentiva può essere assunto con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ad altre sostanze sulfonamide -derivati (poiché idroclorotiazide è un medicinale sulfonamide – derivato).
- Olmesartan e Idroclorotiazide Zentiva 20 mg / 12,5 mg and 20 mg / 25 mg è controindicato in pazienti con danno renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2).
- Olmesartan e Idroclorotiazide Zentiva 40 mg / 12,5 mg e 40 mg / 25 mg è controindicato in tutti gli stadi del danno renale (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2).
- Ipotassiemia refrattaria, ipercalcemia, iponatremia e iperuricemia sintomatica.
- Olmesartan e Idroclorotiazide Zentiva 20 mg / 12,5 mg e 20 mg / 25 mg è controindicato in pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2).
- Olmesartan e Idroclorotiazide Zentiva 40 mg / 12,5 mg e 40 mg / 25 mg è controindicato in pazienti con compromissione epatica moderata e grave (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2).
- Colestasi e disturbi biliari ostruttivi (vedere paragrafo 5.2).
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- L'uso concomitante di Olmesartan e Idroclorotiazide Zentiva con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o danno 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 d'impiego

Deplezione del volume intravascolare

Nei pazienti con ipovolemia e/o deplezione di sodio per terapia diuretica forte, dieta con ristretto contenuto di sale, diarrea o vomito si può verificare ipotensione sintomatica soprattutto dopo la prima dose. Tali condizioni devono essere corrette prima della somministrazione di Olmesartan e Idroclorotiazide Zentiva

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

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

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 aumentano 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.

Ipertensione renovascolare

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

Danno renale e trapianto renale

Olmesartan e Idroclorotiazide Zentiva 20 mg / 12,5 mg and 20 mg / 25 mg è controindicato in pazienti con grave danno renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3).

Olmesartan e Idroclorotiazide Zentiva 40 mg / 12,5 mg and 40 mg / 25 mg è controindicato in tutti gli stadi del danno renale (vedere paragrafo 4.3).

La dose massima di olmesartan medoxomil in pazienti con danno renale da lieve a moderato (clearance della creatinina 30-60 ml/min) è di 20 mg di olmesartan medoxomil una volta al giorno. Tuttavia, in questi pazienti Olmesartan e Idroclorotiazide Zentiva 20 mg /12,5 mg e 20 mg/25 mg devono essere somministrati con cautela e si raccomanda di controllare periodicamente i livelli sierici di potassio, creatinina ed acido urico. Nei pazienti con danno della funzionalità renale può verificarsi iperazotemia associata all'uso dei diuretici tiazidici. Se si evidenzia un progressivo danno renale, è necessaria una attenta rivalutazione della terapia, prendendo in considerazione la sospensione del diuretico.

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

Compromissione epatica

Non vi è al momento esperienza con olmesartan medoxomil in pazienti con grave compromissione epatica. Nei pazienti con compromissione epatica moderata, la dose massima di olmesartan medoxomil è di 20 mg una volta al giorno. Inoltre, lievi alterazioni del bilancio idro-elettrolitico durante la terapia con tiazidi possono far precipitare il coma epatico in pazienti con compromissione della funzionalità epatica o epatopatia progressiva.

Quindi l'uso di Olmesartan e Idroclorotiazide Zentiva 20 mg / 12,5 mg and 20 mg / 25 mg è controindicato nei pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.3 e 5.2). Prestare attenzione nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.2).

L'uso di Olmesartan e Idroclorotiazide Zentiva 40 mg / 12,5 mg e 40 mg / 25 mg è controindicato nei pazienti con compromissione epatica moderata e grave (vedere paragrafi 4.3 e 5.2). Si deve prestare attenzione in pazienti con leggera compromissione.

L'uso di Olmesartan e Idroclorotiazide Zentiva in pazienti con colestasi ed ostruzione delle vie biliari è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

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

Aldosteronismo primario

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

Effetti metabolici ed endocrini

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

L'aumento dei livelli di colesterolo e trigliceridi sono noti effetti indesiderati associati alla terapia con diuretici tiazidici. In alcuni pazienti che ricevono la terapia tiazidica può verificarsi iperuricemia o manifestarsi gotta.

Cancro della pelle non melanoma

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

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

Squilibrio elettrolitico

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

Le tiazidi, inclusa idroclorotiazide, possono causare squilibrio idrico o elettrolitico (incluse ipopotassiemia, iponatremia e alcalosi ipocloremica). Segni di allarme di squilibrio idrico o elettrolitico sono secchezza del cavo orale, sete, debolezza, letargia, sonnolenza, irrequietezza,

dolore o crampi muscolari, stanchezza muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia e disturbi gastrointestinali come nausea o vomito (vedere paragrafo 4.8).

Il rischio di ipopotassiemia è maggiore in pazienti con cirrosi epatica, in pazienti con diuresi intensa, 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 Zentiva, può manifestarsi iperpotassiemia, specialmente in presenza di compromissione della funzionalità renale e/o insufficienza cardiaca e diabete mellito. Si raccomanda un adeguato controllo del potassio sierico nei pazienti a rischio. I diuretici risparmiatori di potassio, i supplementi di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio e gli altri medicinali che possono indurre incremento dei livelli sierici del potassio (come l'eparina) devono essere somministrati con cautela in concomitanza all'assunzione di Olmesartan e Idroclorotiazide Zentiva (vedere paragrafo 4.5).

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

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

E' stato dimostrato che le tiazidi aumentano l'escrezione urinaria di magnesio, che può avere come conseguenza un'ipomagnesemia.

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

Litio

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

Enteropatia simil-sprue

In casi gravi molto rari, in pazienti in trattamento con olmesartan medoxomil 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 medoxomil e in assenza di altre apparenti eziologie, il trattamento va immediatamente interrotto e non deve essere ripreso.

Se la diarrea non migliora durante le settimane successive all'interruzione, devono essere considerati ulteriori consigli dello specialista (gastroenterologo).

Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario

I farmaci sulfamidici o derivati da sulfamidici possono causare una reazione idiosincratca che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi acuti includono l'insorgenza di acuità visiva ridotta o dolore oculare e si verificano in genere entro poche ore o settimane dall'inizio della terapia con il medicinale. Il

glaucoma acuto ad angolo chiuso può portare alla perdita permanente della vista. Il trattamento primario è quello di interrompere l'assunzione del farmaco il più rapidamente possibile. Può rendersi necessario un immediato trattamento medico o chirurgico 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 alla sulfonamide o alla penicillina.

Differenze etniche

Come con tutti gli altri medicinali contenenti antagonisti del recettore dell'angiotensina II, l'effetto antipertensivo di olmesartan medoxomil/idroclorotiazide è alquanto inferiore nei pazienti di etnia nera, rispetto ai pazienti di etnia non 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 ad alcuni test antidoping.

Gravidanza

La terapia con AIIRA 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 AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Altro

In generale con l'arteriosclerosi nei pazienti con cardiopatia ischemica o patologia cerebrovascolare ischemica, c'è sempre il rischio che l'eccessiva riduzione della pressione sanguigna possa causare infarto miocardico o ictus.

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

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

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Potenziali interazioni correlate all'associazione di olmesartan medoxomil / 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 AIIRA. 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 Zentiva e di litio in associazione non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4). Nel caso si ritenga necessario l'uso concomitante, si raccomanda un attento controllo dei livelli sierici di litio.

Uso concomitante che richiede cautela

Baclofene

Può verificarsi potenziamento dell'effetto antipertensivo.

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)

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

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

Uso concomitante da tenere in considerazione

Amifostina

Può verificarsi potenziamento dell'effetto antipertensivo.

Altri farmaci antipertensivi:

L'effetto ipotensivo causato da olmesartan medoxomil/idroclorotiazide può essere aumentato dall'impiego concomitante di altri medicinali antipertensivi.

Alcool, barbiturici, narcotici o antidepressivi

Può verificarsi potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

Potenziali interazioni con olmesartan medoxomil

Uso concomitante non raccomandato

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

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

Medicinali che influenzano i livelli di potassio

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

Sequestrante degli acidi biliari colesevelam

La somministrazione concomitante del sequestrante degli acidi biliari colesevelam cloridrato riduce l'esposizione sistemica e il picco di concentrazione plasmatica di olmesartan e riduce $t_{1/2}$. La somministrazione di olmesartan medoxomil almeno 4 ore prima di colesevelam cloridrato diminuisce l'effetto di interazione da farmaco. Si deve considerare la somministrazione di olmesartan medoxomil almeno 4 ore prima della dose di colesevelam cloridrato (vedere paragrafo 5.2).

Informazioni aggiuntive

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

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

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

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

Potenziati interazioni con idroclorotiazide

Uso concomitante non raccomandato

Medicinali che influenzano i livelli di potassio

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

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

Uso concomitante che richiede cautela

Sali di calcio

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

Colestiramina e resine di colestipolo

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

Glicosidi della digitale

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

Medicinali che risentono delle alterazioni della potassiemia

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

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

Miorilassanti non depolarizzanti (ad esempio tubocurarina)

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

Farmaci anticolinergici (ad esempio atropina, biperidene)

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

Medicinali antidiabetici (farmaci orali e insulina)

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

Metformina

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

Beta bloccanti e diazossido

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

Amine pressorie (ad esempio noradrenalina)

L'effetto delle amine pressorie può essere ridotto.

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

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

Amantadina

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

Farmaci citotossici (ad esempio ciclofosfamide, metotressato)

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

Salicilati

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

Metildopa

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

Ciclosporina

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

Tetracicline

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza (vedere paragrafo 4.3)

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

Olmesartan medoxomil

L'uso di AIIRA non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di AIIRA 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 AIIRA, un simile rischio può esistere per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con AIIRA.

Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

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

Se si verifica una esposizione ad AIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto AIIRA devono essere attentamente 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 sugli animali sono insufficienti.

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

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

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

Allattamento

Olmesartan medoxomil

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

Idroclorotiazide

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

Idroclorotiazide Zentiva non è raccomandato durante l'allattamento. Se si usa Olmesartan e Idroclorotiazide Zentiva 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 Zentiva esercita una influenza minore o moderata sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Capogiri o affaticamento, in grado di compromettere la capacità di reazione, possono manifestarsi occasionalmente nei pazienti che seguono una terapia antipertensiva.

4.8 Effetti indesiderati

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

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

In studi clinici con 1155 pazienti trattati con olmesartan medoxomil / idroclorotiazide in associazione nei dosaggi di 20/12,5 mg o 20/25 mg, e 466 pazienti trattati con placebo per un periodo fino a 21 mesi, la frequenza complessiva delle reazioni avverse per olmesartan medoxomil / idroclorotiazide in terapia combinata era simile a quella del placebo.

Anche l'interruzione a causa di reazioni avverse era simile per olmesartan medoxomil/idroclorotiazide 20/12,5 mg – 20/25 mg (2%) e placebo (3%).

La frequenza delle reazioni avverse per olmesartan medoxomil / idroclorotiazide nel complesso rispetto al placebo sembrava non essere correlata all'età (< 65 anni vs ≥ 65 anni), al sesso o etnia anche se la frequenza di capogiri era alquanto aumentata in pazienti di età > di 75 anni.

Inoltre, la sicurezza di olmesartan medoxomil/idroclorotiazide come combinazione ad alte dosi è stata valutata in studi clinici condotti in 3.709 pazienti trattati con olmesartan medoxomil in associazione con idroclorotiazide nei dosaggi di 40 mg / 12,5 mg e 40 mg / 25 mg.

Reazioni avverse da olmesartan medoxomil/idroclorotiazide negli studi clinici, studi sulla sicurezza post-autorizzazione e segnalazioni spontanee sono riassunti nella tabella che segue, così come le reazioni avverse dei singoli componenti olmesartan medoxomil e idroclorotiazide in base al profilo di sicurezza noto di queste sostanze.

Per classificare la frequenza delle reazioni avverse è stata impiegata la seguente terminologia: molto comune (≥1/10); comune (≥ 1/100 a <1/10); non comune (≥1/1000 a <1/100); rara (≥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 secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza		
		Olmesartan medoxomil / idroclorotiazide	Olmesartan medoxomil	HCTZ

Infezioni ed infestazioni	Scialoadenite			Rara
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)			Non nota
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
	Iperkaliemia		Rara	
	Ipertrigliceridemia	Non comune	Comune	Molto comune
	Iperuricemia	Non comune	Comune	Molto comune
	Ipocloremia			Comune
	Alcalosi ipocloremica			Molto rara
	Ipokaliemia			Comune
	Ipomagnesemia			Comune
	Iponatriemia			Comune
Iperamilasemia			Comune	
Disturbi psichiatrici	Apatia			Rara
	Depressione			Rara
	Irrequietezza			Rara
	Disturbi del sonno			Rara
Patologie del sistema nervoso	Stato confusionale			Comune
	Convulsioni			Rara
	Alterazioni della coscienza (come perdita	Rara		

	di coscienza)			
	Capogiri/confusione mentale	Comune	Comune	Comune
	Cefalea	Comune	Comune	Rara
	Perdita dell'appetito			Non comune
	Parestesia			Rara
	Capogiro posturale	Non comune		
	Sonnolenza	Non comune		
	Sincope	Non comune		
Patologie dell'occhio	Lacrimazione diminuita			Rara
	Visione annebbiata transitoria			Rara
	Aggravamento della miopia preesistente			Non comune
	Miopia acuta, glaucoma acuto ad angolo chiuso			Non nota
	Effusione coroidale			frequenza non nota)
	Xantopsia			Rara
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigine	Non comune	Non comune	Rara
Patologie cardiache	Angina pectoris		Non comune	
	Aritmia cardiaca			Rara
	Palpitazioni	Non comune		
Patologie vascolari	Embolia			Rara
	Ipotensione	Non comune	Rara	
	Angioite necrotizzante (vasculiti, 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
	Stipsi			Comune

	Diarrea	Non comune	Comune	Comune
	Dispepsia	Non comune	Comune	
	Irritazione gastrica			Comune
	Gastroenterite		Comune	
	Meteorismo			Comune
	Nausea	Non comune	Comune	Comune
	Pancreatiti			Rara
	Ileo paralitico			Molto rara
	Vomito	Non comune	Non comune	Comune
	Enteropatia simil-sprue (vedere paragrafo 4.4)		Molto raro	
Patologie epatobiliari	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		
	Eruzione cutanea			Non comune
	Esantema		Non comune	
	Reazioni di fotosensibilità			Non comune
	Prurito		Non comune	Non comune
	Porpora			Non comune
	Eritema	Non comune	Non comune	Non comune
	Riattivazione del lupus eritematoso cutaneo			Rara
	Necrolisi epidermica tossica			Rara
Orticaria	Rara	Non comune	Non comune	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto	Artralgia	Non comune		
	Artrite		Comune	
	Dolore dorsale	Non comune	Comune	
	Spasmo muscolare	Non comune	Rare	

connettivo	Debolezza muscolare			Rara
	Mialgia	Non comune	Non comune	
	Dolore agli arti	Non comune		
	Paresi			Rara
	Dolore scheletrico		Comune	
Patologie renali e urinarie	Insufficienza renale acuta	Rara	Rare	
	Ematuria	Non comune	Comune	
	Nefrite interstiziale			Rara
	Insufficienza renale		Rara	
	Disfunzione renale			Rara
	Infezioni delle vie urinarie		Comune	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disfunzione erettile	Non comune		Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia	Comune	Non comune	
	Dolore toracico	Comune	Comune	
	Edema della faccia		Non comune	
	Affaticamento	Comune	Comune	
	Febbre			Rara
	Sintomi simil-influenzali		Comune	
	Letargia		Rare	
	Malessere	Rara	Non comune	
	Dolore		Comune	
	Edema periferico	Comune	Comune	
	Debolezza	Non comune		
Esami diagnostici	alanina aminotransferasi aumentata	Non comune		
	Aspartato aminotransferasi aumentata	Non comune		
	Calcio ematico aumentato	Non comune		
	Creatinina ematica aumentata	Non comune	Rara	Common
	Creatinfosfochinasi		Comune	

	ematica aumentata			
	Glucosio ematico aumentato	Non comune		
	Ematocrito ridotto	Rara		
	Emoglobina ridotta	Rara		
	Lipidi ematici aumentati	Non comune		
	Potassio ematico diminuito	Non comune		
	Potassio ematico aumentato	Non comune		
	Urea ematica aumentata	Non comune	Comune	Comune
	Azoto ureico ematico aumentato	Rara		
	Acido urico ematico aumentato	Rara		
	Gamma glutamil transferasi aumentata	Non comune		
	Enzimi epatici aumentati		Comune	

Sono stati riportati casi singoli di rabdomiolisi in associazione temporale con la somministrazione di antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC, correlata alla dose cumulativa assunta (vedere anche i paragrafi 4.4. e 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche sugli effetti o sul trattamento del sovradosaggio di Olmesartan e Idroclorotiazide Zentiva. Il paziente deve essere attentamente monitorato e il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. La gestione dipende dal tempo intercorso dall'assunzione e dalla 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 monitorati frequentemente. Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina, con veloce ripristino del volume plasmatico e dei sali.

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

Non sono disponibili dati sulla dializzabilità di olmesartan o idroclorotiazide.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti dell'angiotensina II e diuretici;

Codice ATC: C09DA08.

Meccanismo di azione/Effetti farmacodinamici

Olmesartan e Idroclorotiazide Zentiva è un'associazione di AIIRA, olmesartan medoxomil, ed un diuretico tiazidico, idroclorotiazide. L'associazione di questi principi attivi ha un effetto antipertensivo additivo, riducendo la pressione arteriosa in grado maggiore rispetto a ciascun componente da solo.

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

Olmesartan medoxomil

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

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

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

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

Non sono al momento noti gli effetti di olmesartan medoxomil 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 medoxomil potesse ritardare la comparsa di microalbuminuria. Durante il periodo mediano di follow-up di 3,2 anni, i pazienti hanno ricevuto olmesartan medoxomil 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 medoxomil. 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 medoxomil 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 medoxomil e in 94 pazienti (4,2%) del gruppo placebo.

L'incidenza della mortalità cardiovascolare è stata superiore nel gruppo olmesartan medoxomil 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 medoxomil 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 medoxomil 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 medoxomil 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 medoxomil (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 medoxomil (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 medoxomil 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.

Idroclorotiazide

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

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

Efficacia clinica e sicurezza

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

Nei dati complessivi degli studi controllati con placebo, la somministrazione dell'associazione olmesartan medoxomil/ idroclorotiazide 20 mg/12,5 mg e 20 mg/25 mg ha determinato una riduzione media, detratta la riduzione dovuta al placebo, della pressione arteriosa sistolica/diastolica al valore più basso, rispettivamente, di 12/7 mmHg e di 16/9 mmHg. Età e genere non hanno un effetto clinicamente rilevante sulla risposta al trattamento con la terapia di 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 sistolica/diastolica nelle 24 ore, misurata mediante monitoraggio pressorio ambulatoriale, rispettivamente, di 7/5 mmHg e di 12/7 mmHg, rispetto ai valori dopo monoterapia con olmesartan medoxomil. La riduzione ulteriore media della pressione arteriosa sistolica/diastolica al valore più basso rispetto ai valori basali era rispettivamente di 11/10 mmHg e 16/11 mmHg.

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

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

Uno studio in doppio cieco nell'ipertensione essenziale ha valutato l'efficacia della terapia con l'associazione Olmesartan medoxomil/ 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 8 settimane di trattamento con olmesartan medoxomil 40 mg. I pazienti continuavano ad assumere Olmesartan medoxomil 40 mg oppure ricevevano un'aggiunta di idroclorotiazide 12,5 mg o 25 mg, rispettivamente, per ulteriori otto settimane. Un quarto gruppo era randomizzato a ricevere Olmesartan medoxomil/ 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, 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 8 settimane di trattamento con olmesartan medoxomil 40 mg.

Dopo 8 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 può essere spiegato dal noto andamento piatto della curva dose risposta di AIIRA, 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.

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71 533 casi di BCC e 8

629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1 430 833 e 172 462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa $\geq 50\ 000$ mg) è stato associato a un OR (odds ratio) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'HCTZ.: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63 067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (*risk-set sampling*). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato (~25 000 mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~100 000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

Altre informazioni

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

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

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

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

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

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

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

Il picco medio di concentrazione plasmatica (C_{max}) di olmesartan viene raggiunto in media entro circa 2 ore dopo la 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 imm modificata nelle urine. Circa il 60% della dose orale è eliminata come sostanza attiva imm modificata entro 48 ore. La clearance renale è di circa 250-300 ml/min. L'emivita di eliminazione terminale di idroclorotiazide è di 10-15 ore.

Olmesartan medoxomil/idroclorotiazide

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

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Anziani (dai 65 anni in su)

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

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

Danno renale

Nei casi di danno renale, l'AUC di olmesartan allo stato stazionario è risultata incrementata del 62%, 82% e 179% rispettivamente nei pazienti con danno renale lieve, moderato e grave, rispetto ai controlli sani (vedere paragrafi 4.2, 4.3, 4.4). La dose massima di olmesartan medoxomil in pazienti con danno renale da lieve a moderato (clearance della creatinina di 30-60 ml/min) è di 20 mg di olmesartan medoxomil una volta al giorno. L'uso di olmesartan medoxomil in pazienti con danno renale grave (clearance della creatinina < 30 mL/min) non è raccomandato.

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

Compromissione epatica

Dopo somministrazione orale singola, i valori di AUC di olmesartan sono risultati maggiori del 6% e del 65%, rispettivamente, in pazienti con compromissione epatica lieve e moderata rispetto a soggetti con funzionalità epatica normale. La frazione libera di olmesartan a due ore dalla somministrazione è risultata 0,26% nei soggetti sani, 0,34% nei pazienti con lieve compromissione epatica e 0,41% in quelli con compromissione moderata della funzionalità epatica. A seguito di somministrazioni ripetute in pazienti con compromissione epatica moderata, l'AUC media di olmesartan era ancora maggiore di circa il 65% rispetto ai controlli sani. I valori medi di C_{max} di olmesartan erano simili nei pazienti con compromissione epatica e nei soggetti sani. In pazienti con compromissione epatica moderata, è raccomandata una dose iniziale di olmesartan medoxomil 10 mg una volta al giorno e la dose massima non deve superare i 20 mg una volta al giorno. Olmesartan medoxomil non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.2, 4.3, 4.4). La compromissione epatica non influenza significativamente la farmacocinetica dell'idroclorotiazide.

Interazioni da farmaco

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 principale di tossicità dell'associazione è il rene. L'associazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide ha indotto alterazioni della funzionalità renale (aumento dell'azoto ureico sierico e della creatinina sierica). Dosaggi elevati hanno provocato degenerazione e rigenerazione tubulare nei reni dei ratti e dei cani, probabilmente mediante alterazioni dell'emodinamica renale (ridotta perfusione renale dovuta a ipotensione con ipossia tubulare e degenerazione cellulare tubulare). Inoltre, l'associazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide ha causato riduzione dei parametri eritrocitari (conta degli eritrociti, emoglobina, ematocrito) e riduzione ponderale del cuore nei ratti. Questi effetti sono stati osservati anche con gli altri antagonisti del recettore AT1 e con gli ACE inibitori;

essi sembrano essere stati indotti da un'azione farmacologica di olmesartan medoxomil ad alte dosi e non sembrano essere rilevanti nell'uomo alle dosi terapeutiche raccomandate.

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina

Lattosio monoidrato

Idrossipropilcellulosa
Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione -11
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Talco
Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido giallo (E172)
Ferro ossido nero (E172)
Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

24 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister Al/Al (OPA/Al/PVC e foglio di Al).

Confezioni da 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100 e 500 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zentiva Italia S.r.l.
Viale L. Bodio, 37/b
20158 MILANO

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

AIC n. 044375018 - "20 mg/12,5 mg COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE
IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 044375020 - "20 mg/12,5 mg COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE
IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 044375032 - "20 mg/12,5 mg COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE
IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 044375044 - "20 mg/12,5 mg COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE
IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 044375057 - "20 mg/12,5 mg COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE
IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 044375069 - "20 mg/12,5 mg COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 84 COMPRESSE
IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 044375071 - "20 mg/12,5 mg COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE
IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 044375083 - "20 mg/12,5 mg COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 AIC n.
COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 044375095 - "20 mg/12,5 mg COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100
COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 044375107 - "20 mg/12,5 mg COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 500
COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 044375119 - "20 mg/25 mg COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE
IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 044375121 - "20 mg/25 mg COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE
IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 044375133 - "20 mg/25 mg COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE
IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 044375145 - "20 mg/25 mg COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE
IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 044375158 - "20 mg/25 mg COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE
IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 044375160 - "20 mg/25 mg COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 84 COMPRESSE
IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 044375172 - "20 mg/25 mg COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE
IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 044375184 - "20 mg/25 mg COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 COMPRESSE
IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 044375196 - "20 mg/25 mg COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE
IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 044375208 - "20 mg/25 mg COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 500 COMPRESSE
IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 044375210 - "40 mg/12,5 mg COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE
IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 044375222 - "40 mg/12,5 mg COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE
IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 044375234 - "40 mg/12,5 mg COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE
IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 044375246 - "40 mg/12,5 mg COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE
IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 044375259 - "40 mg/12,5 mg COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE
IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 044375261 - "40 mg/12,5 mg COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 84 COMPRESSE
IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 044375273 - "40 mg/12,5 mg COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE
IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 044375285 - "40 mg/12,5 mg COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 COMPRESSE
IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 044375297 - "40 mg/12,5 mg COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100
COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 044375309 - "40 mg/12,5 mg COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 500
COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 044375311 - "40 mg/25 mg COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE
IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 044375323 - "40mg/25 mg COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE
IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 044375335 - "40 mg/25 mg COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE
IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 044375347 - "40 mg/25 mg COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE
IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 044375350 - "40 mg/25 mg COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE
IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 044375362 - "40 mg/25 mg COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 84 COMPRESSE
IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 044375374 - "40 mg/25 mg COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE
IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 044375386 - "40 mg/25 mg COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 COMPRESSE
IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 044375398 - "40 mg/25 mg COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE
IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 044375400 - "40 mg/25 mg COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 500 COMPRESSE
IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 11 gennaio 2017

Data dell'ultimo Rinnovo: 1 agosto 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco