



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OLMESARTAN DOC Generici 10 mg compresse rivestite con film
OLMESARTAN DOC Generici 20 mg compresse rivestite con film
OLMESARTAN DOC Generici 40 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Olmesartan medoxomil

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

Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato (vedere paragrafo 4.4).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

OLMESARTAN DOC Generici 10 mg: compresse rivestite con film bianche, rotonde, biconvesse, diametro 6,5 mm, con OL 10 impresso su un lato.
OLMESARTAN DOC Generici 20 mg: compresse rivestite con film bianche, rotonde, biconvesse, diametro 8,5 mm, con OL 20 impresso su un lato.
OLMESARTAN DOC Generici 40 mg: compresse rivestite con film bianche, ovali, biconvesse, diametro 15x7 mm, con OL 40 impresso su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

La dose iniziale raccomandata di olmesartan medoxomil è di 10 mg una volta al giorno. Nei pazienti per i quali questo dosaggio non garantisca un adeguato controllo pressorio, la dose di olmesartan medoxomil può essere aumentata a 20 mg una volta al giorno come dose ottimale. Se è richiesta un'ulteriore riduzione dei valori pressori, la dose di olmesartan medoxomil può essere ulteriormente aumentata fino a un massimo di 40 mg al giorno o può essere associata la terapia con idroclorotiazide (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

L'effetto antiipertensivo di olmesartan medoxomil è sostanzialmente raggiunto entro 2 settimane dall'inizio della terapia e raggiunge il livello massimo entro circa 8 settimane dall'inizio del trattamento. Questi dati devono essere tenuti in considerazione nel pianificare un aggiustamento posologico per qualsiasi paziente.

Anziani

Non sono generalmente necessari aggiustamenti posologici nelle persone anziane (vedere sotto per le raccomandazioni posologiche nei pazienti con danno renale). Se fosse necessaria la somministrazione della dose massima di 40 mg al giorno, la pressione arteriosa deve essere attentamente monitorata.

Danno renale

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

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di OLMESARTAN DOC Generici nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non è stata stabilita.

I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Olmesartan medoxomil non deve essere usato nei bambini di età inferiore a 1 anno a causa di problematiche di sicurezza e per mancanza di dati in questo gruppo di età.

Modo di somministrazione

Al fine di favorire la compliance del paziente alla terapia è raccomandata l'assunzione di OLMESARTAN DOC Generici alla stessa ora ogni giorno, per esempio all'ora di colazione.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

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

Ostruzione biliare (vedere paragrafo 5.2).

L'uso concomitante di OLMESARTAN DOC Generici con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (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 causate da dosi elevate di diuretici, ridotto apporto di sale con la dieta, diarrea o vomito, può verificarsi ipotensione sintomatica, specialmente dopo la prima dose. Tali condizioni devono essere corrette prima di iniziare il trattamento con olmesartan medoxomil.

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

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

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.

Iperensione renovascolare

Nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale afferente al singolo rene funzionante, trattati con un medicinale che influenza il sistema renina-angiotensina-aldosterone, c'è un aumentato rischio di ipotensione grave ed insufficienza renale.

Danno renale e trapianto renale

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

Compromissione epatica

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

Iperkaliemia

L'uso di medicinali che intervengono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone può causare iperkaliemia.

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

Prima di prendere in considerazione l'uso concomitante di farmaci che influenzano il sistema renina-angiotensina-aldosterone, si deve valutare il rapporto beneficio-rischio e si devono considerare altre opzioni.

I principali fattori di rischio da considerare per l'iperkaliemia sono:

– Diabete, danno renale, età (>70 anni)

- Associazione con uno o più farmaci che influenzano il sistema renina–angiotensina–aldosterone e/o integratori di potassio. Alcuni medicinali o classi terapeutiche di medicinali possono provocare iperkaliemia: sostituti del sale contenenti potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, antiinfiammatori non steroidei (inclusi gli inibitori selettivi della COX–2), eparina, immunosoppressori come ciclosporina o tacrolimus, trimetoprim
- Eventi intercorrenti, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica, peggioramento della funzionalità renale, improvviso peggioramento delle condizioni renali (per esempio infezioni), lisi cellulare (per esempio ischemia acuta degli arti, rhabdmiolisi, trauma esteso)

Nei pazienti a rischio deve essere effettuato un attento monitoraggio dei livelli sierici di potassio (vedere paragrafo 4.5).

Litio

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

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

Differenze etniche

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

Gravidanza

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

Altro

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

Effetti di altri medicinali su olmesartan medoxomil

Integratori di potassio e diuretici risparmiatori di potassio

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

Altri medicinali antiipertensivi

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

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).

Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS)

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

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

Altri medicinali

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

Effetti di olmesartan medoxomil su altri medicinali

Litio

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

Altri medicinali

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

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 piccolo aumento del rischio. *Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con antagonisti del recettore dell'angiotensina II, un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali.* Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II. Qualora venga diagnosticata una gravidanza, il trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina II deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È 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).

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

Gli infanti le cui madri abbiano assunto antagonisti del recettore dell'angiotensina II devono essere attentamente monitorati per l'ipotensione (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento

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

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

Non sono stati condotti studi sull'effetto sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Riguardo la guida di veicoli o l'uso di macchinari, si deve tenere in considerazione che occasionalmente possono verificarsi vertigini o sonnolenza nei pazienti che assumono una terapia antiipertensiva.

4.8 Effetti indesiderati

Esperienza di mercato

Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate dall'esperienza post-marketing.

Sono state elencate secondo la classificazione per Sistema e Organo e per frequenza usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) inclusi rapporti isolati.

Classificazione per Organi e Sistemi	Molto raro
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Iperkaliemia
Patologie del sistema nervoso	Capogiri, cefalea
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigini
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, nausea, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito, esantema, eruzione cutanea Condizioni allergiche quali edema angioneurotico, dermatite allergica, edema facciale e orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Crampi muscolari, mialgia
Patologie renali ed urinarie	Insufficienza renale acuta e insufficienza renale (vedere anche sotto Esami diagnostici)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Condizioni asteniche quali astenia, stanchezza, letargia, malessere
Esami diagnostici	Test di funzionalità renale anormale come creatinina ematica aumentata e urea ematica aumentata Aumento degli enzimi epatici

Sono stati segnalati casi singoli di rabdomiolisi in associazione temporale con l'assunzione di bloccanti dei recettori dell'angiotensina II. Non è stata invece stabilita una reazione causale.

Studi clinici

In studi di monoterapia, in doppio cieco, controllati con placebo, l'incidenza globale di effetti indesiderati risultanti dal trattamento è stata del 42,4% per olmesartan medoxomil e del 40,9% per il placebo.

In studi di monoterapia, controllati con placebo, l'unico effetto indesiderato che è stato inequivocabilmente correlato al trattamento è stato il capogiro (incidenza del 2,5% per olmesartan medoxomil e dello 0,9% per il placebo).

In trattamenti a lungo termine (2 anni), l'incidenza dell'interruzione a causa di effetti indesiderati con olmesartan 10-20 mg una volta al giorno è stata del 3,7%.

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati in studi clinici con olmesartan medoxomil (inclusi studi con principio attivo e placebo come controllo), indipendentemente dalla causalità o dall'incidenza relativa al placebo. Questi sono stati elencati per sistema e organo in base alla frequenza usando la convenzione indicata sopra:

Patologie del sistema nervoso:

Comune: capogiro

Non comune: vertigini

Patologie cardiovascolari:

Non comune: angina pectoris

Raro: ipotensione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Comune: bronchite, tosse, faringite, laringite

Patologie gastrointestinali:

Comune: dolore addominale, diarrea, dispepsia, gastroenterite, nausea

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non comune: eruzione cutanea

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Comune: artrite, dolore dorsale, dolore scheletrico

Patologie renali ed urinarie:

Comune: ematuria, infezioni del tratto urinario

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Comune: dolore toracico, affaticamento, sintomi simil-influenzali, edema periferico, dolore

Esami diagnostici

In studi di monoterapia controllati con placebo, l'incidenza è stata leggermente superiore per olmesartan medoxomil rispetto al placebo per l'ipertrigliceridemia (2,0% rispetto a 1,1%) e per l'aumento della creatina fosfochinasi (1,3% rispetto a 0,7%).

Gli effetti indesiderati relativi a test di laboratorio segnalati negli studi clinici con olmesartan medoxomil (inclusi gli studi senza controllo del placebo), indipendentemente dalla causalità o dall'incidenza relativa al placebo, includono:

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Comune: aumento della creatina fosfochinasi, ipertrigliceridemia, iperuricemia

Raro: iperkaliemia

Patologie epatobiliari:

Comune: aumento degli enzimi epatici

Informazioni aggiuntive su popolazioni speciali

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza di olmesartan è stata monitorata in 361 bambini e adolescenti, di età compresa tra 1 e 17 anni durante due studi clinici. Mentre la natura e la gravità degli effetti indesiderati sono simili a quelle degli adulti, la frequenza dei seguenti effetti è più alta nei bambini:

- l'epistassi è un effetto indesiderato comune nei bambini (cioè $\geq 1/100$, $<1/10$) che non è stato osservato negli adulti
- durante le 3 settimane di uno studio in doppio cieco, l'incidenza di capogiro e cefalea improvvisi durante il trattamento è quasi doppia nei bambini di età tra 6 e 17 anni appartenenti al gruppo ad alta dose di olmesartan.

Il profilo globale di sicurezza di olmesartan nei pazienti pediatrici non differisce in maniera significativa dal profilo di sicurezza negli adulti.

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 tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

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

Non sono disponibili dati sulla dializzabilità di olmesartan.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dell'angiotensina II, non associati, codice ATC: C09CA08.

Olmesartan medoxomil è un potente antagonista selettivo del recettore dell'angiotensina II (tipo AT₁) efficace per via orale. Il suo effetto è di bloccare tutte le attività dell'angiotensina II mediate dal recettore AT₁, indipendentemente dall'origine e dalla via di sintesi dell'angiotensina II. L'antagonismo selettivo del recettore dell'angiotensina II (AT₁) produce un aumento dei livelli plasmatici di renina e delle concentrazioni di angiotensina I e II e una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di aldosterone.

L'angiotensina II è il principale ormone vasoattivo del sistema renina-angiotensina-aldosterone e riveste un ruolo significativo nella fisiopatologia dell'ipertensione mediante il recettore di tipo 1 (AT₁).

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

La somministrazione di olmesartan medoxomil una volta al giorno assicura un'efficace e costante riduzione della pressione arteriosa nelle 24 ore di intervallo tra una dose e quella successiva. A parità di dosaggio complessivo, la somministrazione una volta al giorno ha prodotto gli stessi risultati nella diminuzione 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 sostanziale diminuzione della pressione arteriosa venga già osservata dopo 2 settimane di trattamento. Se utilizzato in associazione con idroclorotiazide, si registra un'ulteriore diminuzione della pressione arteriosa e la co-somministrazione è ben tollerata.

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

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

Popolazione pediatrica:

Gli effetti antipertensivi di olmesartan nella popolazione pediatrica sono stati valutati in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, in 302 pazienti ipertensivi di età tra 6 e 17 anni. La popolazione studiata consisteva in una coorte di 112 pazienti di etnia nera e in una coorte di 190 pazienti di etnia mista, inclusi 38 pazienti di etnia nera. L'eziologia dell'ipertensione era prevalentemente ipertensione essenziale (87% della coorte di etnia nera e 67% della coorte di etnia mista). I pazienti con peso compreso tra 20 e 35 kg sono stati randomizzati a 2,5 mg (dose bassa) o 20 mg (dose alta) di olmesartan una volta al giorno e i pazienti con peso superiore a 35 kg sono stati randomizzati a 5 mg (dose bassa) o 40 mg (dose alta) di olmesartan una volta al giorno. Olmesartan ha ridotto in maniera significativa sia la pressione sistolica sia la pressione diastolica in modo dose dipendente e in base al peso. Olmesartan a entrambe le dosi ha ridotto in maniera significativa la pressione sistolica rispettivamente di 6,6 e 11,9 mmHg rispetto al basale. Questo effetto è stato osservato anche durante le due settimane della fase di sospensione randomizzata, durante la quale sia la pressione sistolica media sia la pressione diastolica media hanno mostrato un effetto rimbalzo statisticamente significativo nel gruppo placebo rispetto al gruppo trattato con olmesartan. Il trattamento si è rivelato efficace nei pazienti pediatrici con ipertensione primaria e secondaria. Come osservato nella popolazione adulta, le riduzioni della pressione arteriosa sono state minori nei pazienti di etnia nera.

Nello stesso studio, 59 pazienti di età compresa tra 1 e 5 anni con peso ≥ 5 kg hanno ricevuto 0,3 mg/kg di olmesartan una volta al giorno per tre settimane in aperto e sono stati randomizzati a olmesartan o placebo in doppio cieco. Alla fine della seconda settimana di sospensione, la pressione sistolica/diastolica media al punto più basso è stata di 3/3 mmHg più bassa nel gruppo randomizzato a olmesartan; questa differenza nella pressione sanguigna non è statisticamente significativa (95% CI -2 - 7/1 - 7).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

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

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

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

La somministrazione di cibo ha effetti minimi sulla biodisponibilità di olmesartan e, pertanto, olmesartan medoxomil può essere somministrato con o senza cibo.

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

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

Biotrasformazione ed eliminazione

La clearance plasmatica totale è risultata pari a 1,3 l/h (CV 19%), relativamente ridotta se confrontata al flusso epatico (ca. 90 l/h). Dopo assunzione di una singola dose per via orale di olmesartan medoxomil marcato con ¹⁴C, il 10–16% della radioattività somministrata è stata eliminata con le urine (in gran parte entro le 24 ore successive alla somministrazione), mentre la restante radioattività è stata eliminata con le feci. In base a una biodisponibilità sistemica del 25,6%, si può calcolare che l'olmesartan assorbito venga eliminato per escrezione renale (per circa il 40%) e epatobiliare (per circa il 60%). Tutta la radioattività recuperata è stata identificata come olmesartan. Nessun altro metabolita significativo è stato identificato. Il circolo enteroepatico di olmesartan è minimo. Poiché una grande quantità di olmesartan è eliminata per via biliare, l'uso in pazienti con ostruzione biliare è controindicato (vedere paragrafo 4.3). L'emivita di eliminazione terminale di olmesartan varia tra le 10 e le 15 ore dopo somministrazioni ripetute per via orale. Lo stato di equilibrio è stato raggiunto dopo le prime somministrazioni e nessun ulteriore accumulo è stato rilevato dopo 14 giorni di somministrazione ripetuta. La clearance renale è stata di circa 0,5–0,7 l/h ed è risultata indipendente dalla dose.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Anziani

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

Danno renale

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

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di olmesartan è stata studiata nei pazienti pediatrici ipertensivi di età compresa tra 1 e 16 anni. La clearance dell'olmesartan nei pazienti pediatrici era simile a quella nei pazienti adulti quando aggiustata in base al peso.

Non sono disponibili informazioni sulla farmacocinetica nei pazienti pediatrici con compromissione epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità cronica condotti su ratti e cani, olmesartan medoxomil ha mostrato effetti analoghi ad altri ACE inibitori e antagonisti del recettore AT₁: aumento dell'azoto ureico (BUN) e della creatinina (per alterazioni funzionali del rene causate dal blocco del recettore AT₁); riduzione ponderale del cuore; riduzione dei parametri eritocitrari (eritrociti, emoglobina, ematocrito); indicazioni istologiche di danno renale (lesioni rigenerative dell'epitelio renale, ispessimento della membrana basale, dilatazione dei tubuli). Tali effetti avversi causati dall'azione farmacologica di olmesartan medoxomil si sono verificati anche durante i trial preclinici su altri ACE inibitori e antagonisti del recettore AT₁ e possono essere ridotti dalla simultanea somministrazione di cloruro di sodio.

In entrambe le specie, sono stati osservati aumento dell'attività della renina plasmatica e ipertrofia/iperplasia delle cellule iuxtaglomerulari renali. Tali variazioni, che rappresentano un effetto tipico della classe degli ACE inibitori e di altri antagonisti del recettore AT₁, non sembrano avere rilevanza clinica.

Come altri antagonisti del recettore AT₁, olmesartan medoxomil determina un aumento dell'incidenza delle rotture cromosomiche in colture cellulari in vitro. Non sono stati osservati effetti rilevanti in numerosi studi in vivo nei quali olmesartan medoxomil è stato somministrato a dosaggi orali molto elevati fino a 2000 mg/kg. I dati complessivi dei test di genotossicità suggeriscono che molto difficilmente olmesartan manifesti effetti genotossici nelle condizioni di impiego clinico.

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

Negli studi di riproduzione sui ratti, olmesartan medoxomil non ha compromesso la fertilità e non vi è stata indicazione di effetti teratogeni. Analogamente ad altri antagonisti dell'angiotensina II, la sopravvivenza della prole è stata ridotta in seguito all'esposizione a olmesartan medoxomil ed è stata osservata una dilatazione della pelvi renale in seguito

all'esposizione delle femmine durante le ultime fasi della gravidanza e durante l'allattamento. Analogamente ad altri agenti antiipertensivi, olmesartan medoxomil ha mostrato un potenziale tossico maggiore nei conigli che nei ratti in stato di gravidanza. Tuttavia, non sono state riscontrate indicazioni di effetti fetotossici.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina

Lattosio monoidrato

Idrossipropilcellulosa

Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione

Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Titanio diossido (E 171)

Ipromellosa 6cP

Lattosio monoidrato

Macrogol 3350

Triacetina

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister Al/Al: confezioni da 28 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

DOC Generici S.r.l

Via Turati 40

20121 Milano

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

042368023 - 10 mg compresse rivestite con film - 28 compresse in blister Al/Al

042368035 - 20 mg compresse rivestite con film - 28 compresse in blister Al/Al

042368047 - 40 mg compresse rivestite con film - 28 compresse in blister Al/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Novembre 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2017