



**OLPRESS**  
C09CA08 olmesartan



**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE.** OLPRESS 10 mg compresse rivestite con film. OLPRESS 20 mg compresse rivestite con film. OLPRESS 40 mg compresse rivestite con film. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.** Olmesartan medoxomil. Ogni compressa contiene 10 mg di olmesartan medoxomil. Ogni compressa contiene 20 mg di olmesartan medoxomil. Ogni compressa contiene 40 mg di olmesartan medoxomil. Eccipienti: lattosio monoidrato (vedere paragrafo 4.4). Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA.** Compressa rivestita con film. OLPRESS 10 mg e 20 mg: compresse rivestite con film, di colore bianco, di forma rotonda con impressa su di un lato, rispettivamente, la sigla C13 e C14. OLPRESS 40 mg: compresse rivestite con film, di colore bianco, di forma ovale con impressa su di un lato la sigla C15. **4. INFORMAZIONI CLINICHE.** **4.1. Indicazioni terapeutiche.** Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale. **4.2. Posologia e modo di somministrazione. 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 terapia con idroclorotiazide. L'effetto antiipertensivo di olmesartan medoxomil è sostanzialmente raggiunto entro 2 settimane dall'inizio della terapia e raggiunge il livello massimo entro circa 8 settimane dall'inizio del trattamento. Questi dati devono essere tenuti in considerazione nel pianificare un aggiustamento posologico per qualsiasi paziente. Per una migliore compliance, si raccomanda di assumere le compresse di OLPRESS ogni giorno approssimativamente alla stessa ora, indifferente a digiuno o a stomaco pieno, ad esempio a colazione. **Anziani.** Non sono generalmente necessari aggiustamenti posologici nei pazienti anziani (vedere sotto per le raccomandazioni posologiche nei pazienti con alterata funzionalità renale). Se fosse necessaria la somministrazione della dose massima di 40 mg al dì, la pressione arteriosa deve essere attentamente monitorata. **Alterata funzionalità renale.** Il dosaggio massimo nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata (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 compromissione della funzionalità 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). **Alterata funzionalità 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). **Bambini e adolescenti.** L'uso di Olpress non è raccomandato nei bambini al di sotto di 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia. **4.3. Controindicazioni.** Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1). Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6). Ostruzione biliare (vedere paragrafo 5.2). **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego. Deplezione del volume intravascolare:** Nei pazienti con ipovolemia e/o deplezione di sodio causate da dosi elevate di diuretici, ridotto apporto sodico con la dieta, diarrea o vomito, può verificarsi ipotensione sintomatica, specialmente dopo la prima dose. Tali condizioni devono essere corrette prima di iniziare il trattamento con olmesartan medoxomil. **Altre condizioni legate alla stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone:** Nei pazienti il cui tono vascolare e la cui funzionalità renale dipendono principalmente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad esempio, pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia o affetti da malattie renali, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con altri farmaci che intervengono su questo sistema è stato associato a ipotensione acuta, iperazotemia, oliguria o, in rari casi, insufficienza renale acuta. La possibilità di effetti simili non può essere esclusa con gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II. **Iperensione renovascolare:** Nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale, o stenosi dell'arteria afferente al singolo rene funzionante, trattati con farmaci che intervengono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, esiste un rischio accentuato di grave ipotensione e insufficienza renale. **Alterata funzionalità renale e trapianto renale:** Se si somministra olmesartan medoxomil a pazienti con compromissione della funzionalità renale, si raccomanda il controllo periodico dei livelli sierici di potassio e di creatinina. L'uso di olmesartan medoxomil non è raccomandato in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina inferiore a 20 ml/min) (vedere paragrafi 4.2, 5.2). Non esiste esperienza di somministrazione di olmesartan medoxomil in pazienti sottoposti di recente a trapianto renale o in pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale (clearance della creatinina <12 ml/min). **Alterata funzionalità 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 lieve o moderata della funzionalità epatica). **Iperpotassiemia:** L'uso di farmaci che intervengono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone può determinare iperpotassiemia. Il rischio, che può essere fatale, è aumentato nei pazienti anziani, in quelli 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 intervengono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, si dovrebbe valutare il rapporto beneficio rischio e si dovrebbero considerare altre opzioni. I principali fattori di rischio da considerare per l'iperpotassiemia sono: - Diabete, compromissione della funzionalità renale, età (>70 anni), - Associazione con uno o più farmaci che intervengono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone e/o integratori di potassio. Alcuni farmaci o classi terapeutiche di farmaci possono provocare iperpotassiemia: sostituti del sale contenenti potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE inibitori, antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, antinfiammatori 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 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 dell'angiotensina II, l'effetto antiipertensivo di olmesartan medoxomil può essere inferiore nei pazienti di colore, probabilmente a causa della maggiore prevalenza di bassi livelli di renina nella popolazione ipertesa di colore. **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 farmaco contiene lattosio. I pazienti con rari problemi su base ereditaria di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo farmaco. **4.5 Interazioni con altri farmaci ed 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 clinica indica che l'uso di altri farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina in associazione con diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio o altri farmaci in grado di determinare un aumento dei livelli del potassio sierico (ad esempio l'eparina) può causare un aumento del potassio sierico (vedere paragrafo 4.4). Tale uso concomitante non è pertanto raccomandato. *Altri farmaci antiipertensivi:* L'effetto ipotensivo causato da olmesartan medoxomil può essere potenziato dall'uso concomitante di altri farmaci antiipertensivi. *Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS)* I FANS (compresi l'acido acetilsalicilico a dosi > 3 g/die ed i COX-2 inibitori) e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II possono agire in modo sinergico riducendo la filtrazione glomerulare. Il rischio dell'uso concomitante di FANS ed antagonisti dell'angiotensina II consiste nell'insorgenza di insufficienza renale

acuta. Si raccomanda di monitorare la funzionalità renale all'inizio del trattamento e di idratare regolarmente il paziente. Inoltre, il trattamento concomitante può ridurre l'effetto antiipertensivo degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, portando ad una loro parziale perdita di efficacia. **Altri farmaci** 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 riportati durante la somministrazione di litio in associazione con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e antagonisti dell'angiotensina II. Pertanto l'uso di olmesartan medoxomil e di litio in associazione non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4). Se l'uso di tale associazione fosse ritenuto necessario, si raccomanda un attento controllo dei livelli sierici di litio. **Altri farmaci:** Nel corso di studi clinici specifici condotti in volontari sani sono stati studiati 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. Gravidanza e 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. Quando venga diagnosticata una gravidanza, il trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina II deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa. È noto che nella donna l'esposizione a antagonisti del recettore dell'angiotensina II durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere anche paragrafo 5.3 "Dati preclinici di sicurezza"). Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un antagonista del recettore dell'angiotensina II, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati le cui madri abbiano assunto antagonisti del recettore dell'angiotensina II devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.4). **Allattamento:** Olmesartan è escreto nel latte materno dei ratti, ma non è noto se lo stesso avvenga nel latte umano. Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di Olpress durante l'allattamento, Olpress 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 a neonati o prematuri. **4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. In caso di guida di autoveicoli o uso di macchinari, i pazienti che seguono una terapia antiipertensiva devono tenere in considerazione la possibilità del manifestarsi di capogiri o sintomi di affaticamento. **4.8. Effetti indesiderati.** Esperienza post-marketing. Dopo la commercializzazione sono state riportate le seguenti reazioni avverse. Sono state elencate per classi di organi e sistemi e classificate per frequenza adoperando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto rara ( $< 1/10.000$ ) comprese segnalazioni isolate.

Classi di organi e sistemi	Molto rare
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Iperpotassiemia
Patologie del sistema nervoso	Capogiro, cefalea
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, nausea, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito, esantema, rash Condizioni allergiche come edema angioneurotico, dermatite allergica, edema del viso e orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Crampi muscolari, mialgia
Patologie renali e urinarie	Insufficienza renale acuta e insufficienza renale (vedere anche "Esami diagnostici")
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Condizioni asteniche come affaticabilità, letargia, malessere, astenia
Esami diagnostici	Test di funzionalità renale anomali come ipercreatininemia e iperazotemia. Aumento degli enzimi epatici

Sono stati riferiti casi singoli di rhabdmiolisi in associazione temporale con l'assunzione di bloccanti dei recettori dell'angiotensina II. Tuttavia, non è stato stabilito un rapporto di causalità. Studi clinici. Negli studi in monoterapia controllati con placebo in doppio cieco, l'incidenza complessiva di eventi avversi in corso di trattamento è stata del 42,4% con olmesartan medoxomil e del 40,9% con placebo. In studi in monoterapia controllati con placebo, l'unica reazione avversa da farmaci inequivocabilmente correlata al trattamento è stata il capogiro (2,5% di incidenza con l'olmesartan medoxomil e 0,9% con il placebo). Nel trattamento a lungo termine (2 anni) con olmesartan medoxomil 10-20 mg una volta al dì, l'incidenza delle sospensioni dovute ad eventi avversi è stata del 3,7%. I seguenti eventi avversi sono stati riportati in tutti i trial clinici relativi ad olmesartan medoxomil (inclusi i trial verso controllo attivo e verso placebo), indipendentemente dal rapporto di causalità o dall'incidenza relativa al placebo. Essi sono elencati per sistema e classificati per frequenza adoperando la convenzione sopra riportata: **Patologie del sistema nervoso centrale:** Comune: capogiro. Non comune: vertigini. **Patologie cardiovascolari:** Raro: ipotensione. Non comune: angina pectoris. **Patologie dell'apparato respiratorio:** Comune: bronchite, tosse, faringite, rinite. **Patologie gastrointestinali:** Comune: dolori addominali, diarrea, dispepsia, gastroenterite, nausea. **Cute e annessi:** Non comune: eruzione cutanea. **Patologie dell'apparato muscolo-scheletrico:** Comune: artrite, lombalgia, dolori scheletrici. **Patologie urinarie:** Comune: ematuria, infezione del tratto urinario. **Patologie sistemiche:** Comune: dolore toracico, affaticamento, sintomi di tipo influenzale, edema periferico, dolore. **Parametri chimico-clinici.** Negli studi in monoterapia, controllati con placebo, l'incidenza nel gruppo olmesartan era superiore rispetto al placebo per quanto riguarda l'ipertrigliceridemia (2,0% rispetto a 1,1%) e per l'aumento della creatininfosfochinasi (1,3% rispetto a 0,7%). Gli eventi avversi a carico dei parametri di laboratorio, segnalati in tutti i trial relativi ad olmesartan medoxomil (inclusi i trial non controllati con placebo), indipendentemente dal rapporto di causalità o dall'incidenza relativa al placebo, hanno riguardato: **Patologie nutrizionali e del metabolismo:** Comune: aumento della creatininfosfochinasi, ipertrigliceridemia, iperuricemia. Raro: iperpotassiemia. **Patologie epatobiliari:** Comune: aumento degli enzimi epatici. **Informazioni aggiuntive su popolazioni speciali.** Nei pazienti anziani, la frequenza dell'ipotensione è lievemente aumentata da rara a non comune. **4.9. Sovradosaggio.** Sono disponibili solo dati limitati riguardanti il sovradosaggio nell'uomo. L'effetto più probabile causato da un sovradosaggio è l'ipotensione. In caso di sovradosaggio, il paziente dovrà essere attentamente controllato e il trattamento dovrà essere sintomatico e di supporto. Non sono disponibili dati sulla dializzabilità di olmesartan. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1 Proprietà farmacodinamiche. Categoria farmacoterapeutica:** Antagonisti dell'angiotensina II, codice ATC: C09CA08. Olmesartan medoxomil è un potente antagonista selettivo del recettore dell'angiotensina II (tipo AT<sub>1</sub>) efficace per via orale. Il suo effetto è di bloccare tutte le attività dell'angiotensina II mediate dal recettore AT<sub>1</sub>, indipendentemente dall'origine e dalla via di sintesi dell'angiotensina II. L'antagonismo selettivo del recettore dell'angiotensina II (AT<sub>1</sub>) produce un aumento dei livelli plasmatici di renina e delle concentrazioni di angiotensina I e II e una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di aldosterone. L'angiotensina II è il principale ormone vasoattivo del sistema renina-angiotensina-aldosterone e riveste un ruolo significativo nella fisiopatologia dell'ipertensione mediante il recettore di tipo 1 (AT<sub>1</sub>). 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 monosomministrazione giornaliera ha prodotto gli stessi risultati nella diminuzione della pressione arteriosa



rispetto alla somministrazione del farmaco due volte al giorno. Con un trattamento continuato, la riduzione massima della pressione arteriosa viene raggiunta entro le 8 settimane successive all'inizio della terapia, sebbene una sostanziale diminuzione della pressione arteriosa venga già osservata dopo 2 settimane di trattamento. Se utilizzato in associazione con idroclorotiazide, si registra un'ulteriore diminuzione della pressione arteriosa e la co-somministrazione è ben tollerata. Non sono al momento noti gli effetti di olmesartan sulla mortalità e sulla morbilità. **5.2. Proprietà farmacocinetiche. Assorbimento e distribuzione.** Olmesartan medoxomil è un pro-farmaco rapidamente convertito in un metabolita farmacologicamente attivo, olmesartan, dalle esterasi nella mucosa intestinale e nella circolazione portale durante l'assorbimento dal tratto gastrointestinale. Non vi è traccia di olmesartan medoxomil intatto o della catena laterale medoxomil intatta nel plasma o negli escreti. La biodisponibilità assoluta media di olmesartan, nella formulazione in compresse, è stata del 25,6%. Il picco medio di concentrazione plasmatica ( $C_{max}$ ) di olmesartan viene raggiunto in media entro circa 2 ore dalla somministrazione per via orale di olmesartan medoxomil; le concentrazioni plasmatiche di olmesartan aumentano in modo approssimativamente lineare all'aumentare della dose orale singola fino a circa 80 mg. La somministrazione di cibo ha effetti minimi sulla biodisponibilità di olmesartan e, pertanto, olmesartan medoxomil può essere somministrato a digiuno o a stomaco pieno. Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di olmesartan dipendenti dal sesso del paziente. Olmesartan si lega fortemente alle proteine plasmatiche (99,7%), ma la possibilità di interazioni clinicamente significative da spiazzamento del legame proteico tra olmesartan ed altri farmaci ad elevato legame cosomministrati è bassa (come confermato dall'assenza di un'interazione clinicamente significativa tra olmesartan medoxomil e warfarina). Il legame di olmesartan con le cellule ematiche è trascurabile. Il volume di distribuzione medio dopo somministrazione endovenosa è di limitata entità (16-29 l). **Metabolismo 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  $^{14}C$ , il 10-16% della radioattività somministrata è stata eliminata con le urine (in gran parte entro le 24 ore successive alla somministrazione), mentre la restante radioattività è stata eliminata con le feci. In base a una biodisponibilità sistemica del 25,6%, si può calcolare che l'olmesartan assorbito venga eliminato per escrezione renale (per circa il 40%) e epatobiliare (per circa il 60%). Tutta la radioattività recuperata è stata identificata come olmesartan. Nessun altro metabolita significativo è stato identificato. Il circolo enteroepatico di olmesartan è minimo. Poiché una grande quantità di olmesartan è eliminata per via biliare, l'uso in pazienti con ostruzione biliare è controindicato (vedere paragrafo 4.3). L'emivita di eliminazione terminale di olmesartan varia tra le 10 e le 15 ore dopo somministrazioni ripetute per via orale. Lo stato di equilibrio è stato raggiunto dopo le prime somministrazioni e nessun ulteriore accumulo è stato rilevato dopo 14 giorni di somministrazione ripetuta. La clearance renale è stata di circa 0,5-0,7 l/h ed è risultata indipendente dalla dose. **Farmacocinetica in gruppi speciali di pazienti.** *Anziani:* Nei pazienti ipertesi, l'AUC allo stato di equilibrio è risultata maggiore di circa il 35% nei pazienti anziani (tra i 65 e i 75 anni) e di circa il 44% in pazienti molto anziani ( $\geq 75$  anni) rispetto a pazienti più giovani. Ciò potrebbe essere dovuto, almeno in parte, ad una riduzione media della funzionalità renale in questo gruppo di pazienti. *Alterata funzionalità renale:* Nei casi di compromissione renale, l'AUC allo stato di equilibrio è risultata maggiore del 62%, 82% e 179% rispettivamente nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata e grave, rispetto a soggetti con funzionalità renale normale (vedere paragrafi 4.2, 4.4). *Alterata funzionalità epatica:* Dopo somministrazione orale singola, i valori di AUC di olmesartan sono risultati maggiori del 6% e del 65%, rispettivamente, in pazienti con compromissione epatica lieve e moderata rispetto a soggetti con funzionalità epatica normale. La frazione libera di olmesartan a due ore dalla somministrazione era 0,26% nei soggetti sani, 0,34% nei pazienti con alterata funzionalità epatica lieve e 0,41% in quelli con alterazione moderata della funzionalità epatica. A seguito di somministrazioni ripetute in pazienti con 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 alterazione della funzionalità epatica (vedere paragrafi 4.2, 4.4). **5.3. Dati preclinici di sicurezza.** Negli studi di tossicità cronica condotti su ratti e cani, olmesartan medoxomil ha mostrato effetti analoghi ad altri ACE-inibitori e antagonisti del recettore  $AT_1$ : aumento dell'azoto ureico (BUN) e della creatinina (per alterazioni funzionali del rene causate dal blocco del recettore  $AT_1$ ); riduzione ponderale del cuore; riduzione dei parametri eritocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito); indicazioni istologiche di danno renale (lesioni rigenerative dell'epitelio renale, ispessimento della membrana basale, dilatazione dei tubuli). Tali effetti avversi causati dall'azione farmacologica di olmesartan medoxomil si sono verificati anche durante i trial preclinici su altri ACE-inibitori e antagonisti del recettore  $AT_1$  e possono essere ridotti dalla simultanea somministrazione di cloruro di sodio. In entrambe le specie, sono stati osservati aumento dell'attività della renina plasmatica e ipertrofia/iperplasia delle cellule iuxtaglomerulari renali. Tali variazioni, che rappresentano un effetto tipico della classe degli ACE-inibitori e di altri antagonisti del recettore  $AT_1$ , non sembrano avere rilevanza clinica. Come altri antagonisti del recettore  $AT_1$ , olmesartan medoxomil determina un aumento dell'incidenza delle rotture cromosomiche in colture cellulari in vitro. Non sono stati osservati effetti rilevanti in numerosi studi in vivo nei quali olmesartan medoxomil è stato somministrato a dosaggi orali molto elevati fino a 2000 mg/kg. I dati complessivi dei test di genotossicità suggeriscono che molto difficilmente olmesartan manifesti effetti genotossici nelle condizioni di impiego clinico. Olmesartan medoxomil non è risultato carcinogeno, né nei ratti in studi di 2 anni, né in topi studiati in due studi di carcinogenicità di 6 mesi che utilizzavano modelli transgenici. Negli studi di riproduzione sui ratti, olmesartan medoxomil non ha compromesso la fertilità e non vi è stata indicazione di effetti teratogeni. Analogamente ad altri antagonisti dell'angiotensina II, la sopravvivenza della prole è stata ridotta in seguito all'esposizione a olmesartan medoxomil ed è stata osservata una dilatazione della pelvi renale in seguito all'esposizione delle femmine durante le ultime fasi della gravidanza e durante l'allattamento. Analogamente ad altri agenti antiipertensivi, olmesartan medoxomil ha mostrato un potenziale tossico maggiore nei conigli che nei ratti in stato di gravidanza. Tuttavia, non sono state riscontrate indicazioni di effetti fetotossici. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1. Elenco degli eccipienti.** *Nucleo della compressa:* Cellulosa microcristallina, Lattosio monoidrato, Idrossipropilcellulosa, Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione, Magnesio stearato. *Rivestimento:* Titanio diossido (E 171), Talco, Ipromellosa. **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 di poliamide laminata/alluminio/polivinil cloruro/alluminio. Le confezioni contengono 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 o 10X28 compresse rivestite con film. Le confezioni con blister preintagliato per dose singola contengono 10, 50 o 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.** MENARINI INTERNATIONAL O.L. S.A. 1, Avenue de la Gare, L-1611 - Lussemburgo, su licenza Daiichi Sankyo Europe GmbH. *Concessionario per la vendita:* Malesci Istituto Farmacobiologico S.p.A., Bagno a Ripoli (FI). **8. NUMERI DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** OLPRESS 10 mg compresse rivestite con film: 28 compresse AIC n. 036026019/M. 56 compresse AIC n. 036026021/M. 98 compresse AIC n. 036026033/M. 28x10 compresse AIC n. 036026045/M. 50 compresse AIC n. 036026058/M. OLPRESS 20 mg compresse rivestite con film: 28 compresse AIC n. 036026060/M. 56 compresse AIC n. 036026072/M. 98 compresse AIC n. 036026084/M. 28x10 compresse AIC n. 036026096/M. 50 compresse AIC n. 036026108/M. OLPRESS 40 mg compresse rivestite con film: 28 compresse AIC n. 036026110/M. 56 compresse AIC n. 036026122/M. 98 compresse AIC n. 036026134/M. 28x10 compresse AIC n. 036026146/M. 50 compresse AIC n. 036026159/M. **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.** Data di prima autorizzazione: 05/11/2004. Data dell'ultimo rinnovo: 13/08/2007. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO.** Febbraio 2010.

CONFEZIONI	PREZZO AL PUBBLICO	CLASSE	NOTA
10mg 28 cpr riv	18,97 *	A	-
20mg 28 cpr riv	26,56 *	A	-
40mg 28 cpr riv	26,56 *	A	-

\* prezzo comprensivo delle riduzioni temporanee di cui alle determinazioni AIFA 30 dicembre 2005, 3 luglio 2006, 27 settembre 2006 e art. 1, comma 796, lett.g), Legge n. 296/2006