

PLAUNAZIDE 20mg/12,5 mg - 20mg/25 mg

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

I. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PLAUNAZIDE 20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
PLAUNAZIDE 20 mg/25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

Per gli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Plaunazide 20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film: compresse rivestite con film di colore giallo-rossastro, di forma rotonda con impressa su di un lato, la sigla C22

Plaunazide 20 mg/25 mg compresse rivestite con film: compresse rivestite con film di colore rosa, di forma rotonda con impressa su di un lato, la sigla C24

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale.

Plaunazide, associazione fissa, è indicato in pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata da olmesartan medoxomil da solo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti

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

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

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

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

Non dovrebbe essere superata la dose massima giornaliera di 20 mg di olmesartan medoxomil e di 25 mg di idroclorotiazide in associazione.

Anziani

Nei pazienti anziani è raccomandata la stessa posologia dell'associazione utilizzata negli adulti.

Alterata funzionalità renale

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

Alterata funzionalità epatica

L'uso di Plaunazide è sconsigliato in pazienti con compromissione della funzionalità epatica, a causa della limitata esperienza clinica di olmesartan medoxomil in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafi 4.4, 5.2).

Bambini e adolescenti

Poiché la tollerabilità e l'efficacia di Plaunazide non sono state determinate nei bambini, il trattamento di bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni è sconsigliato.

4.3 Controindicazioni

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

Compromissione della funzionalità renale di grado severo (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min).

Ipotassiemia refrattaria, ipercalcemia, iponatremia e iperuricemia sintomatica.

Compromissione epatica di grado severo, colestasi e patologie biliari ostruttive.

Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

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 Plaunazide.

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

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

Iperensione renovascolare:

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

Alterata funzionalità renale e trapianto renale:

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

Alterata funzionalità epatica:

Vi è al momento limitata esperienza con olmesartan medoxomil in pazienti con alterazione lieve o moderata della funzionalità epatica e nessuna esperienza in pazienti con alterazione severa della funzionalità epatica. Inoltre, lievi alterazioni del bilancio idro-elettrolitico durante la terapia con tiazidi possono indurre coma epatico in pazienti con alterata funzionalità epatica o epatopatia progressiva. Pertanto, l'uso di Plaunazide è sconsigliato in pazienti con compromissione della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.2). L'impiego di Plaunazide è controindicato in pazienti con compromissione epatica severa, colestasi o ostruzione biliare (vedere paragrafi 4.3, 5.2).

Stenosi della valvola aortica e mitrale, miocardiopatia ipertrofica ostruttiva:

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

Aldosteronismo primario:

I pazienti con aldosteronismo primario non rispondono generalmente ai farmaci antiipertensivi che agiscono mediante l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto, l'uso di Plaunazide è sconsigliato in questi pazienti.

Effetti metabolici ed endocrini

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

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

Squilibrio elettrolitico

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

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

Il rischio di ipopotassiemia è maggiore in pazienti con cirrosi epatica, in pazienti con diuresi rapida, in pazienti che ricevano inadeguato apporto orale di elettroliti ed in pazienti che ricevano terapia concomitante con corticosteroidi o ACTH (vedere paragrafo 4.5). Al contrario, a causa dell'antagonismo dei recettori dell'angiotensina II (AT-1) di olmesartan medoxomil contenuto in Plaunazide, potrebbe intervenire iperpotassiemia, specialmente in presenza di compromissione della funzionalità renale e/o scompenso cardiaco e diabete mellito. Si raccomanda un adeguato controllo del potassio sierico nei

pazienti a rischio. I diuretici risparmiatori di potassio, i supplementi di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio e gli altri prodotti medicinali che possono indurre incremento dei livelli sierici del potassio (come l'eparina) dovrebbero essere somministrati con cautela in concomitanza all'assunzione di Plaunazide (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 dovrebbero essere sospese prima di effettuare analisi di funzionalità paratiroidea.

E' stato dimostrato che le tiazidi aumentano l'escrezione urinaria di magnesio, con possibile ipomagnesemia.

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

Litio:

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

Differenze etniche:

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

Test antidoping:

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

Altro:

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

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

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

Questo 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 medicinali e altre forme d'interazione

Potenziali interazioni con olmesartan medoxomil e idroclorotiazide

Uso concomitante non raccomandato

Litio:

Aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e della sua tossicità sono stati riportati durante la somministrazione concomitante di litio con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e, raramente, con antagonisti dell'angiotensina II. Inoltre, la clearance renale del litio è ridotta dalle tiazidi e, di conseguenza, il rischio di tossicità da litio può essere aumentato. Pertanto, l'uso di Plaunazide e di litio in associazione è sconsigliato (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 antiipertensivo.

Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS)

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

In alcuni pazienti con compromissione della funzionalità renale (ad esempio, pazienti disidratati o anziani con funzionalità renale compromessa), la somministrazione concomitante di antagonisti dell'angiotensina II e di inibitori della cicloossigenasi può determinare ulteriore deterioramento della funzionalità renale, compresa la possibile insufficienza renale acuta, usualmente reversibile. Pertanto, tale associazione dovrebbe 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 valutare

Amifostina

Può verificarsi potenziamento dell'effetto antiipertensivo.

Altri farmaci antiipertensivi:

L'effetto ipotensivo causato da Plaunazide può essere aumentato dall'impiego concomitante di altri farmaci antiipertensivi.

Alcool, barbiturici, stupefacenti o antidepressivi

Può verificarsi potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

Potenziali interazioni con olmesartan medoxomil:

Uso concomitante non raccomandato

Farmaci che influenzano i livelli di potassio:

Sulla base dell'esperienza dell'impiego di altri farmaci 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 farmaci 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 farmaci in grado di agire sui livelli di potassio in associazione ad Plaunazide, si consiglia il controllo dei livelli plasmatici di potassio.

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.

Potenziali interazioni con idroclorotiazide:

Uso concomitante non raccomandato

Farmaci che influenzano i livelli di potassio:

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

Uso concomitante che richiede cautela

Sali di calcio

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

Colestiramina e resine di colestipolo

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

Glicosidi della digitale

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

Farmaci che risentono delle alterazioni della potassiemia

Si raccomanda di effettuare il controllo periodico del potassio sierico e dell'ECG quando Plaunazide viene somministrato in concomitanza con farmaci che risentono delle alterazioni della potassiemia (ad esempio glicosidi della digitale e antiaritmici), o con i seguenti farmaci (inclusi alcuni antiaritmici) che possono indurre torsioni di punta (tachicardia ventricolare), in quanto l'ipotassiemia 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, biperiden)

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

Farmaci antidiabetici (farmaci orali e insulina)

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

Metformina

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

Beta bloccanti e diazossido

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

Amine pressorie (noradrenalina)

L'effetto delle amine pressorie può essere ridotto.

Farmaci usati nel trattamento della gotta (probenecid, sulfipirazone e allopurinolo)

Può essere necessario un aggiustamento posologico dei farmaci 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 farmaci citotossici e potenziare i loro effetti mielosoppressivi.

Salicilati

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

Metildopa

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

Ciclosporina

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

Tetracicline

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

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza (vedere paragrafo 4.3):

A scopo precauzionale, Plaunazide non deve essere impiegato durante il primo trimestre di gravidanza. Prima di pianificare una gravidanza si deve provvedere ad istituire un altro trattamento appropriato. Se uno stato di gravidanza viene accertato durante il trattamento, Plaunazide deve essere sospeso quanto prima. L'impiego di Plaunazide è, pertanto, controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Non vi è esperienza sull'uso di Plaunazide in corso di gravidanza. Studi nell'animale sull'associazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide non hanno indicato effetti teratogeni; tuttavia, hanno evidenziato fetotossicità (vedere paragrafo 5.3). Durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza, i farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina possono causare danni (ipotensione, compromissione della funzionalità renale, oliguria e/o anuria, oligoidramnios, ipoplasia cranica, rallentamento dello sviluppo intrauterino) e morte del feto e del neonato. Sono stati anche riportati casi di ipoplasia polmonare, anomalie facciali e contrattura degli arti. Studi sull'animale con olmesartan medoxomil hanno inoltre mostrato che può comparire un danno renale nella fase fetale avanzata e in quella neonatale. Il meccanismo è probabilmente il risultato di azioni farmacologiche sul sistema renina-angiotensina-aldosterone.

L'idroclorotiazide può ridurre sia il volume plasmatico sia il flusso ematico uteroplacentare. Le tiazidi attraversano la barriera placentare e si ritrovano nel sangue del cordone. Esse possono causare nel feto squilibri elettrolitici e anche altre reazioni osservate nell'adulto. Dopo trattamento delle madri con tiazidi, sono stati descritti casi di trombocitopenia in neonati e ittero fetale o neonatale. Il cranio e la funzionalità renale fetali devono essere controllati ecograficamente nel caso si verificasse l'esposizione ad Plaunazide dal secondo trimestre di gravidanza in poi.

Allattamento (vedere paragrafo 4.3):

Olmesartan è escreto nel latte materno dei ratti. Tuttavia, non è noto se lo stesso avvenga nel latte umano. Le tiazidi passano nel latte umano e possono inibire la lattazione. L'impiego di Plaunazide durante l'allattamento è, pertanto, controindicato (vedere paragrafo 4.3). In funzione dell'importanza del trattamento farmacologico per la madre, si deve decidere se sospendere il farmaco o l'allattamento.

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

Non sono stati condotti studi sulla capacità di guidare e di usare macchinari. Tuttavia bisogna considerare che capogiri o sintomi di affaticamento possono manifestarsi occasionalmente nei pazienti che seguono una terapia antiipertensiva.

4.8 Effetti indesiderati

Associazione fissa

In studi clinici cui hanno partecipato 1155 pazienti che hanno ricevuto l'associazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide a dosaggi di 20/12,5 mg o 20/25 mg e 466 pazienti che hanno ricevuto placebo per periodi fino a 21 mesi, la frequenza complessiva di eventi avversi alla associazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide è stata simile a quella relativa al placebo. Anche le interruzioni del trattamento dovute a eventi avversi sono state simili per olmesartan medoxomil/idroclorotiazide 20/12,5 mg – 20/25 mg (2%) e per placebo (3%). La frequenza di eventi avversi nel gruppo olmesartan medoxomil/idroclorotiazide in totale rispetto al placebo non è sembrata essere correlata all'età (<65 anni verso ≥65 anni), al sesso o al gruppo etnico, benché la frequenza di capogiri sia stata lievemente superiore nei pazienti di età superiore a 75 anni.

L'evento avverso più frequente osservato nei gruppi olmesartan medoxomil/idroclorotiazide 20/12,5 mg – 20/25 mg, ed anche l'unico la cui frequenza sia stata superiore a quella osservata nel gruppo placebo, di almeno l'1% è stato il capogiro (2,6% nei gruppi olmesartan medoxomil/idroclorotiazide 20/12,5 mg – 20/25 mg e 1,3% nel gruppo placebo).

Gli eventi avversi di potenziale rilevanza clinica sono elencati di seguito per classi di organi e sistemi. Le frequenze sono definite come: comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); rara (≥1/10.000, <1/1.000), molto rara (<1/10.000).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: iperuricemia, ipertrigliceridemia

Disturbi del sistema nervoso

Comune: capogiro

Non comune: sincope

Disturbi cardiaci

Non comune: palpitazioni

Disturbi vascolari

Non comune: ipotensione, ipotensione ortostatica

Disturbi cutanei e del tessuto sottocutaneo

Non comune: eruzione cutanea, eczema

Disturbi generali e a livello del sito di somministrazione

Comune: affaticabilità

Non comune: astenia

Esami diagnostici

Non comune: riduzione o aumento della potassiemia, aumento della calcemia, aumento dell'urea plasmatica, aumento dei lipidi plasmatici

Indagini di laboratorio

Negli studi clinici, variazioni cliniche importanti dei comuni parametri di laboratorio sono state raramente associate ad olmesartan medoxomil/idroclorotiazide.

Durante il trattamento con olmesartan medoxomil/idroclorotiazide sono stati osservati limitati incrementi dell'acido urico, dell'azoto ureico plasmatico e dei valori di creatinina e limitate riduzioni dei valori medi di emoglobina e dell'ematocrito.

Informazioni aggiuntive sui singoli componenti

Le reazioni avverse che sono state riportate in precedenza con l'uno o l'altro dei singoli individuali possono costituire potenziali reazioni avverse con Olmesartan medoxomil, anche se non osservate negli studi clinici con questo prodotto.

Olmesartan medoxomil:

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
Disturbi del sangue e del sistema linfatico	Trombocitopenia
Disturbi del sistema nervoso	Capogiro, cefalea
Disturbi respiratori, toracici e mediastinici	Tosse
Disturbi gastrointestinali	Dolore addominale, nausea, vomito
Disturbi cutanei e del tessuto sottocutaneo	Prurito, esantema, rash. Condizioni allergiche come edema angioneurotico, dermatite allergica, edema del viso e orticaria
Disturbi del tessuto muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Crampi muscolari, mialgia
Disturbi urinari e renali	Insufficienza renale acuta e insufficienza renale (vedere anche sotto esami diagnostici)
Disturbi generali e nella sede di somministrazione	Condizioni asteniche come affaticabilità, letargia, malessere, astenia
Esami diagnostici	Alterazioni dei test di funzionalità renale come incremento della creatinemia e iperazotemia. Aumento degli enzimi epatici

Studi clinici

Negli studi in monoterapia controllati con placebo in doppio cieco, l'incidenza complessiva di eventi avversi in corso di trattamento è stata simile con olmesartan medoxomil e con placebo.

In studi in monoterapia controllati con placebo, l'unica reazione avversa da farmaci inequivocabilmente correlata al trattamento è stato 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 interruzioni del trattamento dovute ad eventi avversi è stata del 3,7%.

Nel complesso di tutti gli studi clinici relativi ad olmesartan medoxomil (inclusi gli studi verso controllo attivo e verso placebo), sono stati riportati i seguenti eventi avversi indipendentemente dal rapporto di causalità o dall'incidenza rispetto al placebo. Essi sono elencati per organi e sistemi e classificati per frequenza adoperando la convenzione sopra riportata:

Disturbi del sistema nervoso centrale :

Comune: capogiro

Non comune: vertigini

Disturbi cardiovascolari:

Raro: ipotensione
Non comune: angina pectoris

Disturbi dell'apparato respiratorio:
Comune: bronchite, tosse, faringite, rinite

Disturbi dell'apparato gastrointestinale:
Comune: dolori addominali, diarrea, dispepsia, gastroenterite, nausea

Disturbi cutanei e del tessuto sottocutaneo:
Non comune: eruzione cutanea

Disturbi dell'apparato muscolo-scheletrico:
Comune: artrite, lombalgia, dolori scheletrici

Disturbi dell'apparato urinario:
Comune: ematuria, infezione del tratto urinario

Disturbi generali:
Comune: dolore toracico, affaticamento, sintomi di tipo influenzale, edema periferico, dolore.

Esami diagnostici

Negli studi in monoterapia, controllati con placebo, l'incidenza nel gruppo olmesartan è stata superiore rispetto al placebo per quanto riguarda l'ipertrigliceridemia (2,0% rispetto a 1,1%) e per l'aumento della creatinfosfochinasi (1,3% rispetto a 0,7%).

Nel complesso di tutti gli studi relativi ad olmesartan medoxomil (inclusi gli studi non controllati con placebo), gli eventi avversi a carico dei parametri di laboratorio, riportati indipendentemente dal rapporto di causalità o dall'incidenza rispetto al placebo, hanno riguardato:

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:
Comune: aumento della creatinfosfochinasi, ipertrigliceridemia, iperuricemia
Raro: iperpotassiemia

Disturbi epatobiliari:
Comune: aumento degli enzimi epatici.

Idroclorotiazide

Idroclorotiazide può causare od aggravare una deplezione di liquidi che può condurre a squilibrio elettrolitico (vedere paragrafo 4.4).

Gli eventi avversi riportati con l'impiego di idroclorotiazide da sola comprendono:

Infezioni e infestazioni
Raro: scialoadeniti

Disturbi ematici e del sistema linfatico
Raro: leucopenia, neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia, anemia aplastica, anemia emolitica, depressione midollare

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Comune: iperglicemia, glicosuria, iperuricemia, squilibrio elettrolitico (inclusi iponatriemia, ipomagnesemia, ipocloremia, ipopotassiemia e ipercalcemia), incremento di colesterolo e trigliceridi
Non comune: anoressia

Disturbi psichiatrici
Raro: irrequietezza, depressione, disturbi del sonno, apatia

Disturbi del sistema nervoso

Comune: sensazione di testa vuota, stato confusionale

Non comune: perdita dell'appetito

Raro: parestesie, convulsioni

Disturbi oculari

Raro: xantopsia, visione transitoriamente offuscata, riduzione della lacrimazione

Disturbi auricolari e del labirinto

Comune: vertigini

Disturbi cardiovascolari

Non comune: ipotensione ortostatica

Raro: aritmie cardiache, angioite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea), trombosi, embolia

Disturbi respiratori, toracici e mediastinici

Raro: dispnea (inclusi polmonite interstiziale e edema polmonare)

Disturbi gastrointestinali

Comune: irritazione gastrica, nausea, vomito, diarrea, costipazione, meteorismo e dolore addominale

Raro: pancreatite

Molto raro: ileo paralitico

Disturbi epatobiliari

Raro: ittero (ittero colestatico intraepatico), colecistite acuta

Disturbi cutanei e del tessuto sottocutaneo

Non comune: reazioni di fotosensibilità, rash, orticaria

Raro: reazioni simil-lupus eritematoso cutaneo, riesacerbazione di lupus eritematoso cutaneo, reazioni anafilattiche, necrosi epidermica tossica

Disturbi del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Raro: spasmi muscolari, debolezza muscolare, paresi

Disturbi renali e delle vie urinarie

Raro: disfunzione renale, aumento nel siero di sostanze che dovrebbero essere escrete con l'urina (creatinina, urea), nefrite interstiziale, insufficienza renale acuta

Disturbi riproduttivi e mammari

Raro: disfunzione erettile

Disturbi generali e a livello del sito di somministrazione

Comune: debolezza, cefalea e affaticabilità

Raro: febbre

4.9 Sovradosaggio

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

Le più probabili manifestazioni attese di sovradosaggio da olmesartan sono l'ipotensione e la tachicardia; potrebbe manifestarsi anche bradicardia. Il sovradosaggio da idroclorotiazide è associato a deplezione elettrolitica (ipopotassiemia, ipocloremia) e disidratazione dovuta ad eccessiva diuresi. I più comuni segni e sintomi di sovradosaggio sono nausea e sonnolenza. L'ipopotassiemia può determinare

spasmi muscolari e/o aritmie cardiache accentuate associate all'uso concomitante di glicosidi della digitale o di certi farmaci antiaritmici.

Non sono disponibili dati sulla dializzabilità di olmesartan o idroclorotiazide.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 **Proprietà farmacocinetiche**

Assorbimento e distribuzione

Olmesartan medoxomil

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

Il picco medio di concentrazione 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.

L'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.

Metabolismo 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 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 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

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

Plaunazide

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

Farmacocinetica in gruppi speciali di pazienti

Anziani:

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

Alterata funzionalità renale:

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

Alterata funzionalità epatica:

Dopo somministrazione orale singola, i valori di AUC dell'olmesartan sono risultati maggiori del 6% e del 65%, rispettivamente, in pazienti con compromissione epatica lieve e moderata rispetto a soggetti con funzionalità epatica normale. La frazione libera di olmesartan a due ore dalla somministrazione è risultata 0,26% nei soggetti sani, 0,34% nei pazienti con alterazione lieve della funzionalità epatica e 0,41% in quelli con alterazione moderata della funzionalità epatica. L'olmesartan medoxomil non è stato studiato nei pazienti con alterazione severa della funzionalità epatica (vedere paragrafi 4.2, 4.4). La compromissione epatica non influenza significativamente la farmacocinetica dell'idroclorotiazide.

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 nel ratto e nel cane.

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione
Lattosio monoidrato
Idrossipropilcellulosa
Magnesio stearato

Rivestimento

Talco
Ipromellosa
Titanio diossido (E 171)
Ferro (III) ossido giallo (E 172)
Ferro (III) ossido rosso (E 172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo farmaco non richiede alcuna speciale precauzione per la 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.

E' 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 Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 - Lussemburgo
su licenza Daiichi Sankyo Europe GmbH
Concessionario per la vendita:
Laboratori Guidotti S.p.A. – Via Livornese 897, Pisa La Vettola

8. NUMERI DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PLAUNAZIDE 20/12,5 mg:

14	compresse 037108014/M;
28	compresse 037108026/M;
30	compresse 037108038/M;
56	compresse 037108040/M;
84	compresse 037108053/M;
90	compresse 037108065/M;
98	compresse 037108089/M;
10X28	compresse 037108077/M;
10	compresse 037108103/M;
50	compresse 037108091/M;
500	compresse 037108115/M.

PLAUNAZIDE 20/25 mg:

14	compresse 037108127/M;
28	compresse 037108139/M;
30	compresse 037108141/M;
56	compresse 037108154/M;
84	compresse 037108166/M;
90	compresse 037108178/M;
98	compresse 037108180/M;
10X28	compresse 037108192/M;
10	compresse 037108204/M;
50	compresse 037108216/M;
500	compresse 037108228/M.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE /RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: Febbraio 2007
Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2007