

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Olmesartan-Glenmark 10 mg Filmtabletten

Olmesartan-Glenmark 20 mg Filmtabletten

Olmesartan-Glenmark 40 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Olmesartanmedoxomil

Jede Filmtablette enthält 10 mg Olmesartanmedoxomil.

Jede Filmtablette enthält 20 mg Olmesartanmedoxomil.

Jede Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Olmesartan-Glenmark 10 mg Filmtabletten:

Jede Filmtablette enthält 75,41 mg Lactose-Monohydrat.

Olmesartan-Glenmark 20 mg Filmtabletten:

Jede Filmtablette enthält 150,82 mg Lactose-Monohydrat.

Olmesartan-Glenmark 40 mg Filmtabletten:

Jede Filmtablette enthält 301,65 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Olmesartan-Glenmark 10 mg sind weiße bis fast weiße, runde Filmtabletten. Die Tabletten sind auf der einen Seite mit der Prägung „476“ versehen und auf der anderen Seite glatt. Sie haben einen charakteristischen Geruch und einen Durchmesser von 6,3 mm.

Olmesartan-Glenmark 20 mg sind weiße bis fast weiße, runde Filmtabletten. Die Tabletten sind auf der einen Seite mit der Prägung „437“ versehen und auf der anderen Seite glatt. Sie haben einen charakteristischen Geruch und einen Durchmesser von 8,6 mm.

Olmesartan-Glenmark 40 mg sind weiße bis fast weiße, ovale Filmtabletten. Die Tabletten sind auf der einen Seite mit der Prägung „438“ versehen und auf der anderen Seite glatt. Sie haben einen charakteristischen Geruch, eine Länge von ca. 15,3 mm und eine Breite von 7,2 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von essentieller Hypertonie bei Erwachsenen.

Behandlung von Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis unter 18 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg Olmesartanmedoxomil einmal täglich. Bei Patienten, deren Blutdruck mit dieser Dosis nicht ausreichend kontrolliert wird, kann die Dosis auf 20 mg Olmesartanmedoxomil einmal täglich als optimale Dosis erhöht werden. Falls eine weitere Senkung des Blutdrucks erforderlich ist, kann die Dosis bis auf maximal 40 mg Olmesartanmedoxomil täglich erhöht oder eine Zusatztherapie mit Hydrochlorothiazid verordnet werden.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Olmesartanmedoxomil tritt im Wesentlichen innerhalb von 2 Wochen nach Beginn der Behandlung ein und erreicht ihr Maximum etwa 8 Wochen nach Therapiebeginn. Dies ist bei allen Patienten zu berücksichtigen, wenn eine Änderung des Dosierungsschemas in Erwägung gezogen wird.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Bei älteren Patienten ist allgemein keine Dosisanpassung erforderlich (Dosierungsempfehlungen für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion siehe unten). Falls eine Dosiserhöhung bis zur maximalen Dosierung von 40 mg täglich erforderlich ist, ist der Blutdruck engmaschig zu überwachen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die maximale Dosis bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 20-60 ml/min) beträgt 20 mg Olmesartanmedoxomil einmal täglich, da bei dieser Patientengruppe nur begrenzte Erfahrungen mit höheren Dosierungen vorliegen. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min) wird die Anwendung von Olmesartanmedoxomil nicht empfohlen, da bei dieser Patientengruppe nur begrenzte Erfahrungen vorliegen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird eine Anfangsdosis von 10 mg Olmesartanmedoxomil einmal täglich empfohlen. Die maximale Dosis soll 20 mg einmal täglich nicht überschreiten. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, die bereits Diuretika und/oder andere blutdrucksenkende Arzneimittel anwenden, wird eine engmaschige Überwachung von Blutdruck und Nierenfunktion angeraten. Da keine Erfahrungen mit der Anwendung von Olmesartanmedoxomil bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion vorliegen, wird eine Anwendung bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Olmesartanmedoxomil soll nicht bei Patienten mit Gallenwegsobstruktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis unter 18 Jahren

Die empfohlene Anfangsdosis bei Kindern und Jugendlichen zwischen 6 bis unter 18 Jahren beträgt 10 mg Olmesartanmedoxomil einmal täglich. Bei Kindern,

deren Blutdruck mit dieser Dosis nicht ausreichend kontrolliert wird, kann die Dosis auf 20 mg Olmesartanmedoxomil einmal täglich erhöht werden. Falls eine weitere Senkung des Blutdrucks erforderlich ist, kann die Dosis bei Kindern mit einem Gewicht von ≥ 35 kg bis auf maximal 40 mg Olmesartanmedoxomil täglich erhöht werden. Bei Kindern mit einem Gewicht von < 35 kg soll die tägliche Dosis 20 mg nicht überschreiten.

Jüngere Kinder

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Olmesartanmedoxomil bei Kindern zwischen 1 und 5 Jahren wurde noch nicht untersucht. Die bislang verfügbaren Daten sind in Abschnitt 4.8 und 5.1 aufgeführt, es kann jedoch keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.

Aufgrund von Sicherheitsbedenken und unzureichenden Daten zu dieser Altersgruppe soll Olmesartanmedoxomil bei Kindern unter einem Jahr nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zur Verbesserung der Compliance wird empfohlen, die Olmesartan-Glenmark Filmtabletten jeden Tag etwa um die gleiche Zeit mit oder ohne Nahrung einzunehmen, z.B. zum Frühstück. Die Tablette soll mit einer ausreichenden Menge Flüssigkeit (z.B. einem Glas Wasser) geschluckt werden. Die Tablette soll nicht zerkaut werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Gallenwegsobstruktion (siehe Abschnitt 5.2).

Die gleichzeitige Anwendung von Olmesartan-Glenmark mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Intravaskulärer Volumenmangel:

Eine symptomatische Hypotonie kann, insbesondere nach der ersten Dosis, bei Patienten auftreten, bei denen ein Volumen- und/oder Natriummangel aufgrund einer hochdosierten Diuretikabehandlung, von salzreicher Diät, Durchfall oder Erbrechen vorliegt. Solche Zustände sollen daher vor Einnahme von Olmesartanmedoxomil korrigiert werden.

Andere Zustände mit Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems:

Bei Patienten, deren Gefäßtonus und Nierenfunktion hauptsächlich von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängt (z.B. Patienten mit schwerer dekompensierter Herzinsuffizienz oder zugrunde liegender Nierenerkrankung, einschließlich Nierenarterienstenose), wurde eine Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die

dieses System beeinflussen, mit akuter Hypotonie, Azotämie, Oligurie und in seltenen Fällen mit akutem Nierenversagen in Zusammenhang gebracht. Bei der Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten kann das Auftreten ähnlicher Effekte nicht ausgeschlossen werden.

Renovaskuläre Hypertonie:

Werden Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder arterieller Stenose bei nur einer funktionierenden Niere mit Arzneimitteln behandelt, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, so besteht ein erhöhtes Risiko einer schweren Hypotonie und Niereninsuffizienz.

Eingeschränkte Nierenfunktion und Nierentransplantation:

Wenn Olmesartanmedoxomil bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angewendet wird, wird eine regelmäßige Kontrolle des Serum-Kalium- und Serum-Kreatinin-Spiegels empfohlen. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min) wird die Anwendung von Olmesartanmedoxomil nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Olmesartanmedoxomil bei Patienten kurz nach einer Nierentransplantation oder bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 12 ml/min) vor.

Eingeschränkte Leberfunktion:

Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion vor. Daher wird die Anwendung von Olmesartanmedoxomil bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen (Dosierungsempfehlungen für Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion siehe Abschnitt 4.2).

Hyperkaliämie:

Die Anwendung von Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, kann zu Hyperkaliämie führen. Das Risiko, eine (möglicherweise tödliche) Hyperkaliämie zu entwickeln, ist bei älteren Menschen, Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Diabetikern erhöht. Ebenso erhöht ist das Risiko bei Patienten, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die den Kaliumspiegel erhöhen können, und/oder bei Patienten mit zusätzlichen Komplikationen.

Bevor eine gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, in Betracht gezogen wird, sollen eine Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen und mögliche Alternativen erwogen werden (**siehe auch Abschnitt unten „Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)“**).

Die wichtigsten Risikofaktoren für das Auftreten einer Hyperkaliämie sind:

- Diabetes, eingeschränkte Nierenfunktion, Alter > 70 Jahre
- Kombination mit einem oder mehreren Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, und/oder mit Kalium-Ergänzungspräparaten. Bestimmte

Arzneimittel oder therapeutische Substanzklassen von Arzneimitteln können eine Hyperkaliämie auslösen: kaliumhaltige Präparate zur Salzsubstitution, kaliumsparende Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, nichtsteroidale Antirheumatika (einschließlich selektive COX-2-Hemmer), Heparin, Immunsuppressiva wie Ciclosporin oder Tacrolimus, Trimethoprim.

- Zusätzliche Komplikationen, insbesondere Dehydratation, akute kardiale Dekompensation, metabolische Azidose, Verschlechterung der Nierenfunktion, plötzliche Verschlechterung des Nierenzustands (z.B. durch Infektionskrankheiten), zelluläre Lyse (z.B. akute Ischämie der Extremitäten, Rhabdomyolyse, ausgedehntes Trauma).

Bei Risikopatienten wird eine engmaschige Überwachung des Serum-Kaliumspiegels empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Lithium:

Wie bei anderen Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten wird bei Olmesartanmedoxomil eine Kombination mit Lithium nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Aorten- oder Mitralklappenstenose: obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie:

Wie bei anderen Vasodilatoren ist bei der Anwendung bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose oder obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie besondere Vorsicht angezeigt.

Primärer Aldosteronismus:

Patienten mit primärem Aldosteronismus sprechen allgemein nicht auf Antihypertonika an, deren Wirkung auf der Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems beruht. Bei solchen Patienten wird die Anwendung von Olmesartanmedoxomil daher nicht empfohlen.

Sprue-ähnliche Enteropathie:

In sehr seltenen Fällen wurde bei Patienten, die Olmesartan einnahmen, einige Monate bis Jahre nach Therapiebeginn eine schwere, chronische Diarrhö mit erheblichem Gewichtsverlust berichtet. Hierbei handelt es sich möglicherweise um eine lokale, verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion. Darmbiopsien zeigten bei diesen Patienten häufig eine Zottenatrophie. Falls ein Patient während der Behandlung mit Olmesartan die beschriebenen Symptome entwickelt, und falls keine andere offensichtliche Ätiologie vorliegt, sollte die Behandlung mit Olmesartan sofort und dauerhaft beendet werden. Falls sich die Durchfälle innerhalb einer Woche nach Behandlungsende nicht bessern, sollte weiterer fachärztlicher Rat (z.B. eines Gastroenterologen) in Betracht gezogen werden.

Ethnische Unterschiede:

Wie bei allen anderen Angiotensin-II-Antagonisten ist auch bei Olmesartanmedoxomil die blutdrucksenkende Wirkung bei Patienten schwarzer Hautfarbe etwas geringer als bei anderen Patienten. Dies ist möglicherweise durch die höhere Prävalenz niedriger Renin-Spiegel bei Bluthochdruckpatienten in dieser Bevölkerungsgruppe bedingt.

Schwangerschaft:

Während der Schwangerschaft soll keine Behandlung mit Angiotensin-II-Antagonisten begonnen werden. Soweit eine Fortführung der Behandlung mit Angiotensin-II-Antagonisten nicht als zwingend erforderlich angesehen wird, sollen Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch auf ein anderes blutdrucksenkendes Präparat mit bewährtem Sicherheitsprofil bei Schwangeren umgestellt werden. Bei Feststellung einer Schwangerschaft ist die Behandlung mit Angiotensin-II-Antagonisten unverzüglich zu beenden und, wenn angemessen, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Kinder und Jugendliche:

Da keine entsprechenden Erfahrungen vorliegen, wird die Anwendung von Olmesartanmedoxomil bei Kindern unter einem Jahr nicht empfohlen.

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS):

Es gibt Hinweise darauf, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorblockern oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Verminderung der Nierenfunktion (einschließlich akutes Nierenversagen) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorblockern oder Aliskiren wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Wenn eine Therapie mit dualer Blockade als absolut notwendig erachtet wird, soll diese nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter engmaschiger Kontrolle von Nierenfunktion, Elektrolyten und Blutdruck erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorblocker sollen bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

Sonstige:

Wie bei anderen Antihypertensiva könnte ein übermäßiger Blutdruckabfall bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder ischämischer zerebrovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Olmesartanmedoxomil

Andere Antihypertensiva:

Die blutdrucksenkende Wirkung von Olmesartanmedoxomil kann durch die gleichzeitige Anwendung anderer Antihypertensiva verstärkt werden.

ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorblocker oder Aliskiren:

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorblockern oder Aliskiren mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und verminderter Nierenfunktion (einschließlich akutes Nierenversagen) assoziiert ist als die Anwendung eines einzelnen auf das RAAS einwirkenden Wirkstoffs (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Kaliumergänzungsmittel und kaliumsparende Diuretika:

Aufgrund der Erfahrung mit anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-System einwirken, kann geschlossen werden, dass es durch die gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumergänzungsmitteln, kaliumhaltigen Präparaten zur Salzsubstitution oder anderen Arzneimitteln, die den Serum-Kaliumspiegel erhöhen können (z. B. Heparin), zu einer Erhöhung des Serum-Kaliumspiegels kommen kann (siehe Abschnitt 4.4). Eine solche gleichzeitige Anwendung wird daher nicht empfohlen.

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR):

NSAR (einschließlich Acetylsalicylsäure in Dosen von > 3 g/Tag und COX-2-Hemmer) und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten können synergistisch die glomeruläre Filtrationsrate senken. Bei gleichzeitiger Anwendung von NSAR und Angiotensin-II-Antagonisten besteht das Risiko eines akuten Nierenversagens. Es wird eine Kontrolle der Nierenfunktion zu Beginn der Behandlung sowie eine regelmäßige Hydratation des Patienten empfohlen.

Eine gleichzeitige Anwendung kann zudem die blutdrucksenkende Wirkung des Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten herabsetzen und so zu einem teilweisen Wirksamkeitsverlust führen.

Gallensäurebinder Colesevelam:

Die gleichzeitige Verabreichung des gallensäurebindenden Wirkstoffes Colesevelamhydrochlorid verringert die systemische Exposition und die maximale Plasmakonzentration von Olmesartan und reduziert die Halbwertszeit. Eine Einnahme von Olmesartanmedoxomil mindestens vier Stunden vor der Gabe von Colesevelamhydrochlorid reduzierte den Wechselwirkungseffekt. Daher sollte eine Anwendung von Olmesartanmedoxomil mindestens vier Stunden vor Colesevelamhydrochlorid in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Andere Wirkstoffe:

Nach der Behandlung mit einem Antazidum (Aluminium-Magnesium-Hydroxid) wurde eine leichte Abnahme der Bioverfügbarkeit von Olmesartan beobachtet. Die gleichzeitige Gabe von Warfarin und Digoxin hatte keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Olmesartan.

Wirkungen von Olmesartanmedoxomil auf andere ArzneimittelLithium:

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lithium und Angiotensinkonversionsenzym-Hemmern (ACE-Hemmern) bzw. Angiotensin-II-Antagonisten wurde ein

reversibler Anstieg der Serumkonzentration und Toxizität von Lithium berichtet. Die Kombination von Olmesartanmedoxomil und Lithium wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Ist eine solche Kombinationsbehandlung erforderlich, so wird eine sorgfältige Kontrolle des Serum-Lithiumspiegels empfohlen.

Andere Wirkstoffe:

Zu den Wirkstoffen, die in spezifischen klinischen Studien an gesunden Probanden untersucht wurden, gehören Warfarin, Digoxin, ein Antazidum (Magnesium-Aluminium-Hydroxid), Hydrochlorothiazid und Pravastatin. Dabei wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen beobachtet. Insbesondere hatte Olmesartanmedoxomil keinen signifikanten Effekt auf die Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik von Warfarin oder auf die Pharmakokinetik von Digoxin. Olmesartan zeigte *in vitro* keine klinisch relevanten inhibierenden Effekte auf die menschlichen Cytochrom-P450-Enzyme 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4 und keine oder nur minimale induzierende Effekte auf die Cytochrom-P450-Aktivität bei Ratten. Deshalb wurden keine *In-vivo*-Interaktionsstudien mit bekannten Cytochrom-P450-Inhibitoren oder -Induktoren durchgeführt und es sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen Olmesartan und Arzneimitteln zu erwarten, die über die oben genannten Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert werden.

Kinder und Jugendliche:

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob bei Kindern ähnliche Wechselwirkungen wie bei Erwachsenen auftreten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft**

Die Anwendung von Angiotensin-II-Antagonisten im ersten Schwangerschaftstrimester wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist die Anwendung von Angiotensin-II-Antagonisten kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Es liegen keine schlüssigen epidemiologischen Daten bezüglich des teratogenen Risikos einer Anwendung von ACE-Hemmern im ersten Schwangerschaftstrimester vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Zwar liegen keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko von Angiotensin-II-Antagonisten vor, bei dieser Arzneimittelklasse bestehen jedoch möglicherweise vergleichbare Risiken. Soweit eine Fortführung der Behandlung mit Angiotensin-Rezeptorblockern nicht als zwingend erforderlich angesehen wird, sollen Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch auf ein anderes blutdrucksenkendes Präparat mit bewährtem Sicherheitsprofil bei Schwangeren umgestellt werden. Bei Feststellung einer Schwangerschaft ist die Behandlung mit Angiotensin-II-Antagonisten unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Behandlung mit Angiotensin-II-Antagonisten während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters beim Menschen

fetotoxische Wirkungen (herabgesetzte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) sowie toxische Wirkungen auf das Neugeborene (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat. (Siehe auch Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“.)

Falls es ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester zu einer Exposition mit Angiotensin-II-Antagonisten gekommen ist, werden Ultraschallkontrollen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Säuglinge, deren Mütter Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten eingenommen haben, sollen engmaschig auf Hypotonie überwacht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

Stillzeit

Olmesartan geht in die Muttermilch laktierender Ratten über, es ist jedoch nicht bekannt, ob Olmesartan auch beim Mensch in die Muttermilch ausgeschieden wird. Da keine Informationen zur Anwendung von Olmesartan während der Stillzeit vorliegen, wird eine solche Anwendung nicht empfohlen. Während des Stillens, vor allem von Neugeborenen oder Frühgeborenen, sind alternative Therapien mit einem besser etablierten Sicherheitsprofil vorzuziehen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Olmesartan hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei Patienten, die Antihypertensiva einnehmen, können gelegentlich Schwindelgefühle oder Müdigkeit auftreten, die das Reaktionsvermögen beeinträchtigen können.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die bei der Behandlung mit Olmesartan am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen (7,7 %), grippeähnliche Symptome (4,0 %) und Schwindelgefühle (3,7 %).

In placebokontrollierten Monotherapiestudien war die einzige Arzneimittelnebenwirkung, die eindeutig der Behandlung zugeordnet werden konnte, Schwindel (2,5 % Inzidenz in der Olmesartanmedoxomil-Gruppe und 0,9 % in der Placebo-Gruppe).

Auch Hypertriglyceridämie und erhöhte Kreatin-Phosphokinase-Werte traten unter Olmesartanmedoxomil etwas häufiger auf als unter Placebo (2,0 % vs. 1,1 % und 1,3 % vs. 0,7 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Olmesartan aus klinischen Studien, Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung (PASS, Post-Authoisation Safety Studies) und Spontanberichten sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen wurden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100 bis <1/10); gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100); selten (≥1/10.000 bis <1/1.000); sehr selten (<1/10.000).

| MedDRA-Systemorganklasse | Nebenwirkungen | Häufigkeit |
|--|---|--------------|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Thrombozytopenie | Gelegentlich |
| Erkrankungen des Immunsystems | Anaphylaktische Reaktion | Gelegentlich |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | Hypertriglyceridämie | Häufig |
| | Hyperurikämie | Häufig |
| | Hyperkaliämie | Selten |
| Erkrankungen des Nervensystems | Schwindelgefühl | Häufig |
| | Kopfschmerzen | Häufig |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | Schwindel | Gelegentlich |
| Herzerkrankungen | Angina pectoris | Gelegentlich |
| Gefäßerkrankungen | Hypotonie | Selten |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Bronchitis | Häufig |
| | Pharyngitis | Häufig |
| | Husten | Häufig |
| | Rhinitis | Häufig |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Gastroenteritis | Häufig |
| | Diarrhö | Häufig |
| | Bauchschmerzen | Häufig |
| | Übelkeit | Häufig |
| | Dyspepsie | Häufig |
| | Erbrechen | Gelegentlich |
| | Sprue-ähnliche Enteropathie (siehe Abschnitt 4.4) | Sehr selten |

| MedDRA-Systemorganklasse | Nebenwirkungen | Häufigkeit |
|--|---|--------------|
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Exanthem | Gelegentlich |
| | Allergische Dermatitis | Gelegentlich |
| | Urtikaria | Gelegentlich |
| | Hautausschlag | Gelegentlich |
| | Pruritus | Gelegentlich |
| | Angioödem | Selten |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | Arthritis | Häufig |
| | Rückenschmerzen | Häufig |
| | Skelettschmerzen | Häufig |
| | Myalgie | Gelegentlich |
| | Muskelspasmen | Selten |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | Hämaturie | Häufig |
| | Harnwegsinfektionen | Häufig |
| | Akutes Nierenversagen | Selten |
| | Niereninsuffizienz | Selten |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Schmerzen | Häufig |
| | Schmerzen im Brustraum | Häufig |
| | Periphere Ödeme | Häufig |
| | Grippeähnliche Symptome | Häufig |
| | Erschöpfung | Häufig |
| | Gesichtsödem | Gelegentlich |
| | Asthenie | Gelegentlich |
| | Unwohlsein | Gelegentlich |
| | Lethargie | Selten |
| Untersuchungen | Erhöhte Leberenzym-Werte | Häufig |
| | Erhöhte Harnstoffwerte im Blut | Häufig |
| | Erhöhte Kreatin-Phosphokinase-Werte im Blut | Häufig |
| | Erhöhte Kreatininwerte im Blut | Selten |

Einzelfälle von Rhabdomyolyse wurden in zeitlichem Zusammenhang mit der Einnahme von Angiotensin-II-Rezeptorblockern gemeldet.

Zusätzliche Informationen zu besonderen Patientengruppen

Ältere Menschen (65 Jahre oder älter):

Bei älteren Menschen ist die Häufigkeit von Hypotonie geringfügig erhöht, von selten auf gelegentlich.

Kinder und Jugendliche:

Die Sicherheit von Olmesartan wurde in zwei klinischen Studien mit 361 Kindern zwischen 1 und 17 Jahren überwacht. Art und Schwere der Nebenwirkungen sind ähnlich wie bei Erwachsenen, folgende Nebenwirkungen treten bei Kindern jedoch häufiger auf:

- Epistaxis ist eine häufige Nebenwirkung bei Kindern (d.h. $\geq 1/100$ bis $< 1/10$), die *bei Erwachsenen nicht berichtet wurde*.
- Während der dreiwöchigen Doppelblindstudie war die Inzidenz von unter der Behandlung aufgetretenen Schwindelgefühlen und Kopfschmerzen bei 6- bis 17-jährigen Kindern und Jugendlichen in der mit hohen Olmesartan-Dosen behandelten Gruppe fast doppelt so hoch.

Das Sicherheitsprofil von Olmesartan bei Kindern und Jugendlichen unterschied sich nicht signifikant von dem bei Erwachsenen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte Abt. Pharmakovigilanz Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 D-53175 Bonn Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Für die Überdosierung beim Menschen liegen nur begrenzte Informationen vor. Die wahrscheinlichste Folge einer Überdosierung ist Hypotonie. Im Falle einer Überdosierung soll der Patient engmaschig überwacht und eine symptomatische und unterstützende Behandlung erfolgen.

Informationen zur Dialysierbarkeit von Olmesartan liegen nicht vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonisten, ATC-Code: C09C A 08.

Wirkmechanismus/Pharmakodynamische Wirkungen

Olmesartanmedoxomil ist ein hochwirksamer oraler, selektiver Angiotensin-II-Rezeptorantagonist (Typ AT₁). Es ist wahrscheinlich, dass alle Wirkungen von Angiotensin II, die über den AT₁-Rezeptor vermittelt werden, unabhängig vom Ursprung oder Syntheseweg von Angiotensin II blockiert werden. Dieser selektive Antagonismus der Angiotensin-II (AT₁)-Rezeptoren führt zum Anstieg des Plasma-Renin-Spiegels und der Angiotensin-I- und -II-Konzentrationen sowie zu einer gewissen Abnahme der Plasma-Aldosteron-Konzentration. Angiotensin II ist das wichtigste vasoaktive Hormon des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und spielt über den Typ 1 (AT₁)-Rezeptor eine wesentliche Rolle in der Pathophysiologie der Hypertonie.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Bei Hypertonie bewirkt Olmesartanmedoxomil eine dosisabhängige, lang anhaltende Senkung des arteriellen Blutdrucks. Es liegen keine Hinweise auf eine First-Dose-Hypotonie, auf eine Tachyphylaxie bei langfristiger Anwendung oder auf eine Rebound-Hypertonie nach Beendigung der Behandlung vor.

Die einmal tägliche Gabe von Olmesartanmedoxomil bewirkt eine wirksame und gleichmäßige Senkung des Blutdrucks während des 24-stündigen Dosierungsintervalls. Die einmal tägliche Einnahme führte zu einer ähnlichen Blutdrucksenkung wie die Gabe der gleichen Tagesdosis verteilt auf zwei Einzeldosen.

Bei kontinuierlicher Einnahme wird eine maximale Blutdrucksenkung innerhalb von 8 Wochen nach Therapiebeginn erreicht. Ein wesentlicher Teil der Blutdrucksenkung wird jedoch bereits nach zwei Behandlungswochen beobachtet. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Hydrochlorothiazid ist die Blutdrucksenkung additiv; die gemeinsame Einnahme wird gut vertragen.

Der Effekt von Olmesartanmedoxomil auf die Mortalität und Morbidität ist bisher nicht bekannt.

In der ROADMAP-Studie (Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention), an der 4.447 Patienten mit Typ-2-Diabetes, Normoalbuminurie und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor teilnahmen, wurde untersucht, ob die Behandlung mit Olmesartan das Auftreten einer Mikroalbuminurie hinauszögern kann. Während der medianen Nachbeobachtungszeit von 3,2 Jahren erhielten die Patienten entweder Olmesartan oder ein Placebo zusätzlich zu anderen Antihypertensiva, mit Ausnahme von ACE-Hemmern oder ARB.

Bezüglich des primären Endpunkts zeigte die Studie eine signifikante Risikoreduktion in der Zeit bis zum Auftreten einer Mikroalbuminurie zugunsten von Olmesartan. Nach Bereinigung um Blutdruckunterschiede war diese Risikoreduktion nicht mehr statistisch signifikant. 8,2 % (178 von 2.160) der Patienten in der Olmesartan-Gruppe und 9,8 % (210 von 2.139) der Patienten in der Placebo-Gruppe entwickelten eine Mikroalbuminurie.

Bezüglich des sekundären Endpunkts traten kardiovaskuläre Ereignisse bei 96 Patienten (4,3 %) unter Olmesartan und bei 94 Patienten (4,2 %) unter Placebo

auf. Die Inzidenz von kardiovaskulärer Mortalität war unter Olmesartan höher als unter Placebo (15 Patienten (0,7 %) vs. 3 Patienten (0,1 %)), trotz einer vergleichbaren Häufigkeit von nicht tödlichem Schlaganfall (14 Patienten (0,6 %) vs. 8 Patienten (0,4 %)), nicht tödlichem Myokardinfarkt (17 Patienten (0,8 %) vs. 26 Patienten (1,2 %)) und nicht-kardiovaskulärer Mortalität (11 Patienten (0,5 %) vs. 12 Patienten (0,5 %)). Die Gesamtmortalität unter Olmesartan war numerisch höher (26 Patienten (1,2 %) vs. 15 Patienten (0,7 %)); dies war hauptsächlich durch eine höhere Zahl tödlicher kardiovaskulärer Ereignisse bedingt.

In der ORIENT-Studie (Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial) wurden die Effekte von Olmesartan auf das renale und kardiovaskuläre Ergebnis bei 577 randomisierten japanischen und chinesischen Patienten mit Typ-2-Diabetes und manifester Nephropathie untersucht. Während der medianen Nachbeobachtungszeit von 3,1 Jahren erhielten die Patienten entweder Olmesartan oder ein Placebo zusätzlich zu anderen Antihypertensiva, einschließlich ACE-Hemmern.

Der primäre kombinierte Endpunkt (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verdoppelung des Serum-Kreatininwerts, terminaler Niereninsuffizienz, Tod jeglicher Ursache) trat bei 116 Patienten in der Olmesartan-Gruppe (41,1 %) und bei 129 Patienten in der Placebo-Gruppe (45,4 %) (HR 0,97 (95 % CI 0,75 bis 1,24); p=0,791) auf. Der kombinierte sekundäre kardiovaskuläre Endpunkt trat bei 40 mit Olmesartan behandelten Patienten (14,2 %) und bei 53 mit Placebo behandelten Patienten (18,7 %) auf. Dieser kombinierte sekundäre kardiovaskuläre Endpunkt umfasste: kardiovaskulären Tod bei 10 (3,5 %) Patienten unter Olmesartan vs. 3 Patienten (1,1 %) unter Placebo, Gesamtmortalität 19 (6,7 %) vs. 20 (7,0 %), nicht tödlichen Schlaganfall 8 (2,8 %) vs. 11 (3,9 %) und nicht tödlichen Myokardinfarkt 3 (1,1 %) vs. 7 (2,5 %).

Weitere Informationen:

In zwei großen, randomisierten, kontrollierten Studien (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) und VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers und eines Angiotensin-II-Rezeptorblockers untersucht.

An der ONTARGET-Studie nahmen Patienten mit einer kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden teil. Die VA NEPHRON-D-Studie wurde an Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Beide Studien zeigten keinen signifikant vorteilhaften Effekt in Bezug auf das renale und/oder kardiovaskuläre Behandlungsergebnis und die Mortalität, jedoch ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie. Aufgrund der vergleichbaren pharmakodynamischen Eigenschaften sind die

Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorblocker übertragbar.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorblocker sollen daher bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

In der ALTITUDE-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder einem Angiotensin-II-Rezeptorblocker bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung von Nutzen ist. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. In der Aliskiren-Gruppe traten kardiovaskuläre Todesfälle und Schlaganfall numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, und unerwünschte Ereignisse sowie unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Hyperkaliämie, Hypotonie und Nierenfunktionsstörung) wurden in der Aliskiren-Gruppe ebenfalls häufiger berichtet als in der Placebo-Gruppe.

Kinder und Jugendliche

Die blutdrucksenkende Wirkung von Olmesartan bei Kindern und Jugendlichen wurde in einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie mit 302 Hypertoniepatienten im Alter zwischen 6 und 17 Jahren untersucht. Die Studienpopulation umfasste eine Gruppe von 112 Patienten ausschließlich schwarzer Hautfarbe und eine Gruppe von 190 Patienten unterschiedlicher Hautfarbe, darunter 38 Patienten schwarzer Hautfarbe. Bei den meisten Patienten lag ätiologisch eine essentielle Hypertonie vor (87 % der Patientengruppe schwarzer Hautfarbe und 67 % der gemischten Gruppe). Patienten mit einem Körpergewicht von 20 bis < 35 kg wurden randomisiert einer Behandlung mit 2,5 mg (niedrige Dosis) oder 20 mg (hohe Dosis) Olmesartan einmal täglich zugeordnet. Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg erhielten randomisiert entweder 5 mg (niedrige Dosis) oder 40 mg (hohe Dosis) Olmesartan einmal täglich. Olmesartan bewirkte gewichtsbereinigt und dosisabhängig eine signifikante Senkung sowohl des systolischen als auch des diastolischen Blutdrucks. Olmesartan senkte den systolischen Blutdruck sowohl in der niedrigen als auch in der hohen Dosierung gegenüber der Baseline signifikant um 6,6 bzw. 11,9 mmHg. Dieser Effekt wurde auch in der zweiwöchigen randomisierten Entzugsphase beobachtet. Der mittlere systolische und diastolische Blutdruck zeigte hier in der Placebo-Gruppe verglichen mit der Olmesartan-Gruppe einen statistisch signifikanten Rebound-Effekt. Die Behandlung erwies sich bei Patienten mit primärer und sekundärer Hypertonie als wirksam. Wie bei Erwachsenen fiel die Blutdrucksenkung bei Patienten schwarzer Hautfarbe geringer aus.

In der gleichen Studie erhielten 59 Patienten im Alter zwischen 1 und 5 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 5 kg in einer offenen Studienphase drei Wochen lang 0,3 mg/kg Olmesartan einmal täglich; in der anschließenden Doppelblindphase wurden sie randomisiert einer Behandlung mit Olmesartan oder Placebo zugeordnet. Am Ende der zweiten Entzugswoche lagen die mittleren Talwerte des

systolischen/diastolischen Blutdrucks in der für die Olmesartan-Behandlung randomisierten Gruppe 3/3 mmHg niedriger; dieser Blutdruckunterschied war nicht statistisch signifikant (95 % C.I. -2 bis 7/-1 bis 7).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Olmesartanmedoxomil ist ein Prodrug. Es wird während der Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt durch Esterasen in der Darmschleimhaut und im Pfortaderblut rasch in den pharmakologisch aktiven Metaboliten umgewandelt.

Im Plasma und in den Ausscheidungen wurden kein intaktes Olmesartanmedoxomil und keine intakte Medoxomil-Seitenkette gefunden. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Olmesartan aus einer Tablettenzubereitung betrug 25,6 %.

Die durchschnittliche maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von Olmesartan wird innerhalb von etwa 2 Stunden nach oraler Gabe erreicht; die Olmesartan-Plasmakonzentrationen steigen in etwa linear mit der Erhöhung der oralen Einzeldosen bis 80 mg an.

Nahrung hatte eine minimale Wirkung auf die Bioverfügbarkeit von Olmesartan. Daher kann Olmesartanmedoxomil mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

In der Pharmakokinetik von Olmesartan wurden keine relevanten geschlechtsspezifischen Unterschiede beobachtet.

Olmesartan wird stark (zu 99,7 %) an Plasmaproteine gebunden, das Potential für klinisch signifikante Wechselwirkungen durch Verdrängung aus der Eiweißbindung zwischen Olmesartan und anderen stark proteingebundenen gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln ist jedoch gering (dies wird auch durch das Fehlen einer klinisch signifikanten Wechselwirkung zwischen Olmesartanmedoxomil und Warfarin bestätigt). Die Bindung von Olmesartan an Blutzellen ist vernachlässigbar. Das mittlere Verteilungsvolumen nach intravenöser Gabe ist niedrig (16–29 l).

Biotransformation und Elimination

Die Gesamt-Plasmaclearance betrug durchschnittlich 1,3 l/h (Variationskoeffizient 19 %) und war verglichen mit der Leberdurchblutung relativ langsam (ca. 90 l/h). Nach einer oralen Einzeldosis von ^{14}C -markiertem Olmesartanmedoxomil wurden 10–16 % der zugeführten Radioaktivität im Urin ausgeschieden (der weitaus größte Teil innerhalb von 24 Stunden nach der Einnahme); der Rest der wiedergefundenen Radioaktivität wurde im Stuhl ausgeschieden. Aus der systemischen Verfügbarkeit von 25,6 % lässt sich berechnen, dass das resorbierte Olmesartan sowohl auf renalem (ca. 40 %) als auch auf hepatobiliärem Weg (ca. 60 %) ausgeschieden wird. Die gesamte wiedergefundene Radioaktivität wurde als Olmesartan identifiziert. Es wurde kein weiterer bedeutender Metabolit nachgewiesen. Die entero-hepatische Rezirkulation von Olmesartan ist minimal. Da ein großer Teil von Olmesartan über die Galle ausgeschieden wird, ist die Anwendung bei Patienten mit

Gallenwegsobstruktion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Olmesartan nach oraler Mehrfachgabe variierte zwischen 10 und 15 Stunden. Der Steady-State wurde bereits nach den ersten Dosen erreicht und nach wiederholter Gabe über einen Zeitraum von 14 Tagen wurde keine weitere Akkumulation festgestellt. Die renale Clearance betrug ca. 0,5–0,7 l/h und war unabhängig von der Dosis.

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Ältere Patienten (ab 65 Jahren):

Bei Bluthochdruckpatienten war die AUC im Steady-State im Vergleich zu jüngeren Patienten bei älteren Menschen (65–75 Jahre) um ca. 35 % und bei sehr alten Menschen (≥ 75 Jahre) um ca. 44 % erhöht. Dies könnte zumindest teilweise durch die allgemein verminderte Nierenfunktion in diesen Patientengruppen begründet sein.

Kinder und Jugendliche:

Die Pharmakokinetik von Olmesartan wurde bei kindlichen und jugendlichen Hypertoniepatienten im Alter zwischen 1 und 16 Jahren untersucht. Die Clearance von Olmesartan bei Kindern und Jugendlichen war gewichtsbereinigt mit der von erwachsenen Patienten vergleichbar.

Zu Kindern und Jugendlichen mit eingeschränkter Nierenfunktion liegen keine pharmakokinetischen Informationen vor.

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Bei Patienten mit leichter, mäßiger bzw. schwerer Einschränkung der Nierenfunktion nahm die AUC im Steady-State im Vergleich zu gesunden Personen um 62 %, 82 % bzw. 179 % zu (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion:

Nach oraler Einzelgabe lagen die AUC-Werte von Olmesartan bei Patienten mit leicht bzw. mäßig eingeschränkter Leberfunktion um 6 % bzw. 65 % höher als bei der entsprechenden gesunden Kontrollgruppe. Der ungebundene Anteil von Olmesartan betrug bei gesunden Personen, Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion und Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion 2 Stunden nach der Einnahme 0,26 %, 0,34 % bzw. 0,41 %. Nach wiederholter Gabe war die mittlere AUC von Olmesartan bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion wiederum etwa 65 % höher als in der entsprechenden gesunden Kontrollgruppe. Die mittleren C_{max} -Werte von Olmesartan waren bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion und bei gesunden Personen vergleichbar. Es liegen keine Untersuchungen zu Olmesartanmedoxomil bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion vor (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Arzneimittelwechselwirkungen

Gallensäurebinder Colesevelam:

Die gleichzeitige Anwendung von 40 mg Olmesartanmedoxomil und 3750 mg Colesevelam-Hydrochlorid führte bei gesunden Personen zu einer Reduktion der C_{max} von Olmesartan um 28 % und einer Reduktion der AUC um 39 %. Weniger ausgeprägte Effekte – eine

Reduktion der C_{max} um 4 % und der AUC um 15 % – wurden beobachtet, wenn Olmesartanmedoxomil 4 Stunden vor Colesevelam-Hydrochlorid eingenommen wurde. Die Eliminationshalbwertszeit von Olmesartan war um 50–52 % reduziert, unabhängig davon, ob die Einnahme gleichzeitig mit oder 4 Stunden vor der von Colesevelam-Hydrochlorid erfolgte (siehe Abschnitt 4.5).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Untersuchungen zur chronischen Toxizität bei Ratten und Hunden rief Olmesartanmedoxomil ähnliche Wirkungen wie andere AT_1 -Rezeptorantagonisten und ACE-Hemmer hervor: Anstieg des Harnstoff-Stickstoffs (BUN) und des Kreatinin-Werts (durch Veränderungen in der Nierenfunktion durch Blockade der AT_1 -Rezeptoren); Verringerung des Herzgewichts; Reduktion der roten Blutzellparameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit); histologische Anzeichen einer Nierenschädigung (regenerative Läsionen des Nierenepithels, Verdickung der Basalmembran, Dilatation der Tubuli). Diese unerwünschten Wirkungen, die durch die pharmakologische Wirkung von Olmesartanmedoxomil bedingt sind, sind auch in präklinischen Studien mit anderen AT_1 -Rezeptorantagonisten und ACE-Hemmern aufgetreten und können durch die gleichzeitige orale Gabe von Natriumchlorid reduziert werden.

Bei beiden Spezies wurden eine erhöhte Plasma-Renin-Aktivität sowie eine Hypertrophie/Hyperplasie der juxtaglomerulären Zellen der Niere beobachtet. Diese Veränderungen, die ein typischer Klasseneffekt von ACE-Hemmern und anderen AT_1 -Rezeptorantagonisten sind, scheinen keine klinische Relevanz zu haben.

Wie andere AT_1 -Rezeptorantagonisten erhöhte Olmesartanmedoxomil *in vitro* in Zellkulturen die Inzidenz von Chromosomenbrüchen. In mehreren *In-vivo*-Studien mit sehr hohen oralen Olmesartanmedoxomil-Dosierungen (bis zu 2000 mg/kg) wurden keine relevanten Effekte beobachtet. Die Ergebnisse umfangreicher Genotoxizitätsuntersuchungen weisen allgemein darauf hin, dass bei der klinischen Anwendung von Olmesartan erbgutschädigende Wirkungen sehr unwahrscheinlich sind.

Olmesartanmedoxomil zeigte weder in einer 2-Jahres-Studie mit Ratten noch in zwei 6-monatigen Karzinogenitätsstudien mit Mäusen unter Verwendung transgener Modelle ein karzinogenes Potenzial.

In Reproduktionsstudien an Ratten beeinflusste Olmesartanmedoxomil die Fruchtbarkeit nicht. Die Studien ergaben auch keine Hinweise auf teratogene Effekte. Wie bei anderen Angiotensin-II-Antagonisten war die Überlebensrate der Jungtiere nach einer Exposition gegenüber Olmesartanmedoxomil reduziert; nach Exposition der Muttertiere während der späten Trächtigkeit und Laktation wurde eine Nierenbecken-erweiterung beobachtet. Wie andere Antihypertensiva zeigte Olmesartanmedoxomil bei trächtigen Kaninchen eine stärker toxische Wirkung als bei trächtigen Ratten; es bestanden jedoch keine Hinweise auf eine fetotoxische Wirkung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Hyprolose (5.0-16.0 % m/m Hydroxypropoxy-Gruppen)
Lactose-Monohydrat
Hydriertes Rizinusöl
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

Opadry White 20A 28735, bestehend aus
Hypromellose
Hyprolose
Titandioxid
Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterpackung.

Die Tabletten sind in Blisterpackungen aus PVC/Aluminium/OPA – Aluminium verpackt.

Packungen zu 28, 30, 56, 90 und 98 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell

8. ZULASSUNGSNUMMERN

92102.00.00
92103.00.00
92104.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 07.10.2015

Datum der Verlängerung der Zulassung: 06.02.2020

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig