Olmesartan/HCT ratiopharm 40 mg/25 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 288,0 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Olmesartan/HCT ratiopharm 40 mg/12,5 mg Filmtabletten:

Rötlich-gelbe, ovale, bikonvexe Filmtablette.

Olmesartan/HCT ratiopharm 40 mg/25 mg Filmtabletten:

Pinke, ovale, bikonvexe Filmtablette mit einer Bruchkerbe auf einer Seite.

Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung essentieller Hypertonie.

Olmesartan/HCT ratiopharm 40 mg/12,5 mg Filmtablette:

Die fixe Kombination Olmesartan/HCT ratiopharm ist bei Patienten indiziert, deren Blutdruck mit 40 mg Olmesartanmedoxomil alleine nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Olmesartan/HCT ratiopharm 40 mg/25 mg Filmtablette:

Die fixe Kombination Olmesartan/HCT ratiopharm ist bei Patienten indiziert, deren Blutdruck nicht ausreichend mit Olmesartan/HCT ratiopharm 40 mg/12,5 mg kontrolliert werden kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene

Die empfohlene Dosierung von Olmesartan/HCT ratiopharm 40 mg/12,5 mg oder 40 mg/25 mg beträgt 1 Tablette täglich.

Olmesartan/HCT ratiopharm 40 mg/12,5 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit 40 mg Olmesartanmedoxomil alleine nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Olmesartan/HCT ratiopharm 40 mg/25 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit der fixen Kombination Olmesartan/Hydrochlorothiazid 40 mg/12,5 mg nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Zur Vereinfachung können Patienten, die Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid bereits als Einzeltabletten einnehmen, auf Olmesartan/HCT ratiopharm 40 mg/12,5 mg oder 40 mg/25 mg Filmtabletten mit identischer Dosierung der Wirkstoffe umgestellt werden.

Art der Anwendung

Die Tablette soll mit einer ausreichenden Menge Flüssigkeit (z.B. einem Glas Wasser) geschluckt werden. Die Tablette ist unzerkaut jeden Tag zur gleichen Tageszeit einzunehmen.

Olmesartan/HCT ratiopharm 40 mg/12,5 mg oder 40 mg/ 25 mg kann mit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (65 Jahre oder älter)

Für ältere Patienten wird dieselbe Dosierung der Kombination empfohlen wie für Erwachsene.

Der Blutdruck ist engmaschig zu überwachen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Olmesartan/Hydrochlorothiazid 40 mg/12,5 mg oder 40 mg/ 25 mg ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Creatinin-Clearance <30 ml/min) kontraindiziert.

Aufgrund mangelnder Erfahrung mit höheren Dosierungen beträgt die maximale Dosis bei Patienten mit leicht bis mittelschwer eingeschränkter Nierenfunktion (Creatinin-Clearance 30 – 60 ml/min) 20 mg Olmesartanmedoxomil einmal täglich. Eine regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion wird empfohlen.

Olmesartan/HCT ratiopharm 40 mg/12,5 mg oder 40 mg/25 mg ist daher in allen Stadien einer eingeschränkten Nierenfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Olmesartan/Hydrochlorothiazid 40 mg/12,5 mg oder 40 mg/ 25 mg sollte bei Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion mit Vorsicht verwendet werden (siehe Abschnitte 4.4, 5.2). Eine engmaschige Überwachung des Blutdruckes und der Nierenfunktion ist bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen angebracht, die Diuretika und/oder andere antihypertensive Mittel erhalten. Bei Patienten mit mäßig ausgeprägter Einschränkung der Leberfunktion wird eine Initialdosis von 10 mg Olmesartanmedoxomil einmal täglich empfohlen, und die Maximaldosis sollte 20 mg einmal täglich nicht übersteigen. Es gibt keine Erfahrungen mit Olmesartanmedoxomil bei Patienten mit stark einge-

schränkter Leberfunktion.
Olmesartan/Hydrochlorothiazid 40 mg/12.5 mg oder 40 mg/ 25 mg darf bei Patienten mit mäßig ausgeprägter bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.3, 5.2), Cholestase und Gallengangsverschluss (siehe Abschnitt 4.3) nicht angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Olmesartan/Hydrochlorothiazid wird aufgrund des Fehlens von Daten zu Unbedenklichkeit und Wirksamkeit für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Art der Anwendung:

Die Tablette soll mit einer ausreichenden Menge Flüssigkeit (z.B. einem Glas Wasser) geschluckt werden. Die Tablette sollte täglich zur selben Tageszeit eingenommen und nicht gekaut werden. Olmesartan/HCT ratiopharm kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder andere Sulfonamid-Derivate (da Hydrochlorothiazid ein Sulfonamid-Derivat ist).
- Eingeschränkte Nierenfunktion (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).
- Refraktäre Hypokaliämie, Hyperkalziämie, Hyponatriämie und symptomatische Hyperurikämie.
- Mittelschwer und schwer eingeschränkte Leberfunktion, Cholestase und Erkrankungen mit Gallenwegsobstruktion (siehe Abschnitt 5.2).
- Zweites und drittes Schwangerschafts-Trimenon (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

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 von hochdosierten Diuretikabehandlung, salzarmer Diät, Durchfall oder Erbrechen vorliegt. Solche Zustände sollten vor Einnahme von Olmesartan/Hydrochlorothiazid ausgeglichen werden.

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

Bei Patienten, deren Gefäßtonus und Nierenfunktion hauptsächlich von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängen (z.B. Patienten mit schwerer dekompensierter Herzinsuffizienz oder zugrunde liegender Nierenerkrankung, einschließlich Nierenarterienstenose), wurde eine Behandlung mit Arzneimitteln, die dieses System beeinflussen, mit akuter Hypotonie, Azotämie, Oligurie oder in seltenen Fällen einem akuten Nierenversagen in Zusammenhang gebracht.

Renovaskuläre Hypertonie:

Wenn Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose der zu einer einzelnen Niere zuführenden Nierenarterie mit Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, behandelt werden, besteht ein erhöhtes Risiko von schwerer Hypotonie und Niereninsuffizienz.

Eingeschränkte Nierenfunktion und Nierentransplantation: Olmesartan/Hydrochlorothiazid darf bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Creatinin-Clearance <30 ml/min) nicht angewendet werden.

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Creatinin-Clearance ≥30 ml/min, <60 ml/ min) beträgt die Maximaldosis 20 mg Olmesartanmedoxomil einmal täglich. Bei solchen Patienten sollte jedoch Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid 20 mg/12,5 mg und 20 mg/ 25 mg mit Vorsicht angewendet werden und eine regelmäßiger Überwachung der Serum-Kalium-, -Creatinin- und Harnsäurespiegel wird empfohlen. Eine mit Thiazid-Diuretika in Zusammenhang stehende Azotämie kann bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion auftreten. Bei fortschreitender Nierenfunktionseinschränkung muss die Therapie neu bewertet und ein Absetzen des Diuretikums erwogen werden. Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid 40 mg/12,5 mg und 40 mg/25 mg ist daher in allen Stadien der Einschränkung der Nierenfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

Es liegen keine Erfahrungen über die Verabreichung von Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid 40 mg/ 12,5 mg und 40 mg/25 mg bei Patienten mit einer kürzlich erfolgten Nierentransplantation vor.

Eingeschränkte Leberfunktion:

Es liegen derzeit keine Erfahrungen mit Olmesartan/Hydrochlorothiazid bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion vor. Bei Patienten mit mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion beträgt die maximale Dosis 20 mg Olmesartanmedoxomil. Zudem können geringe Veränderungen des Flüssigkeits- und Elektrolytgleichgewichtes während der Thiazidtherapie bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder progredienter Lebererkrankung ein hepatisches Koma verursachen. Daher ist die Anwendung von Olmesartan/Hydrochlorothiazid kontraindiziert bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion, Cholestase und Gallenwegsobstruktion (siehe Abschnitte 4.3, 5.2). Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion sollte die Anwendung mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Aorten- oder Mitralklappenstenose; obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie:

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

Primärer Aldosteronismus:
Patienten mit primärem Aldosteronismus sprechen im Allgemeinen nicht auf Antihypertonika an, deren Wirkung auf der Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems beruht. Daher wird die Anwendung von Olmesartan/Hydrochlorothiazid bei diesen Patienten nicht empfohlen.
Metabolische und endokrine Wirkungen:
Die Behandlung mit einem Thiazid-Diuretikum kann die Glucosetoleranz beeinträchtigen. Bei Diabetes-Patienten können Dosisanpassungen von Insulin oder oralen Antidiabetika erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5). Ein latenter Diabetes mellitus kann unter Thiazid-Therapie manifest werden.
Erhöhungen der Cholesterin- und der Triglyceridspiegel sind Nebenwirkungen, die bekanntermaßen mit einer Thiazid-Diuretika-Therapie zusammenhängen.
Bei einigen Patienten kann unter Behandlung mit Thiazid-Diuretika eine Hyperurikämie auftreten oder ein Gichtanfall ausgelöst werden.
Störungen des Elektrolythaushalts:
Wie bei jedem Patienten unter Diuretika-Therapie sollten regelmäßig und in geeigneten Intervallen die Serum-Elektrolyte bestimmt werden.
Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können ein Ungleichgewicht im Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt (einschließlich Hypokaliämie, Hyponatriämie und hypochlorämischer Alkalose) verursachen. Warnsignale eines Flüssigkeits- oder Elektrolyt-Ungleichgewichtes sind Mundtrockenheit, Durst, Schwäche, Lethargie, Benommenheit, Ruhelosigkeit, Muskelschmerzen oder Krämpfe, Muskelermüdung, Hypotonie, Oligurie, Tachykardie und gastrointestinale Störungen wie Nausea oder Erbrechen (siehe Abschnitt 4.8).
Das Risiko einer Hypokaliämie ist am größten bei Patienten mit Leberzirrhose, bei Patienten unter forcierter Diurese, bei Patienten mit unzureichender oraler Elektrolytzufuhr und bei Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit Corticosteroiden oder ACTH (siehe Abschnitt 4.5).
Umgekehrt kann es aufgrund des Antagonismus an den Angiotensin-II-Rezeptoren (AT_1) durch die Olmesartanmedoxomil-Komponente in Olmesartan/Hydrochlorothiazid zu einer Hyperkaliämie kommen, vor allem bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus. Eine adäquate Überwachung der Serum-Kaliumspiegel wird bei Risikopatienten empfohlen.
Kaliumsparende Diuretika, Kaliumergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzstoffe und andere Arzneimittel, die die Serum-Kaliumspiegel erhöhen können (z.B. Heparin), sollten nur mit Vorsicht zusammen mit Olmesartan/Hydrochlorothiazid gegeben werden (siehe Abschnitt 4.5).
Es gibt keine Hinweise, dass Olmesartanmedoxomil eine Diuretika-induzierte Hyponatriämie verringern oder verhindern könnte. Ein Chloridmangel ist im Allgemeinen leicht ausgeprägt und bedarf normalerweise keiner Behandlung.
Thiazide können die renale Calciumausscheidung vermindern und zu einer vorübergehenden und leichten Erhöhung des Serum-Calciumspiegels führen, ohne dass Störungen des Calciumstoffwechsels bekannt sind. Eine Hyperkalziämie kann ein Hinweis auf einen versteckten Hyperparathyreoidismus sein. Thiazide sollten vor Durchführung eines Funktionstests der Nebenschilddrüsen abgesetzt werden.
Thiazide erhöhen nachweislich die renale Magnesiumausscheidung, was zu einer Hypomagnesiämie führen kann.
Bei ödematösen Patienten kann es in heißem Wasser zu einer Verdünnungs-Hyponatriämie kommen.
Lithium:
Wie bei anderen Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten wird die gleichzeitige Verabreichung von Olmesartanmedoxomil/ Hydrochlorothiazid und Lithium nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).
Ethnische Unterschiede:
Wie bei allen anderen Produkten, die Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, enthalten, ist der blutdrucksenkende Effekt von Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid bei Patienten schwarzer Hautfarbe etwas geringer als bei Patienten nicht schwarzer Hautfarbe, möglicherweise aufgrund der höheren Prävalenz eines niedrigen Renin-Status bei hypertensiven Patienten der Bevölkerungsgruppe mit schwarzer Hautfarbe.
Anti-Doping Test:
Das in diesem Arzneimittel enthaltene Hydrochlorothiazid kann ein positives Analysenergebnis in einem Dopingtest hervorrufen.
Schwangerschaft:
Die Behandlung mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollte nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten nicht als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft aufweist. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten unverzüglich zu beenden und, wenn erforder-

lich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Andere:

Wie bei anderen antihypertensiven Substanzen kann ein übermäßiger Blutdruckabfall bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder ischämischer cerebrovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen.

Überempfindlichkeitsreaktionen auf Hydrochlorothiazid können bei Patienten mit oder ohne Allergie oder Bronchialasthma in der Anamnese auftreten, sind jedoch wahrscheinlicher bei Patienten mit entsprechender Vorgeschichte. Eine Verschlechterung oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematodes wurde unter Anwendung von Thiazid-Diuretika berichtet.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mögliche Wechselwirkungen in Zusammenhang mit der Kombination von Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid:

Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel wird nicht empfohlen:

Lithium:

Bei gleichzeitiger Einnahme von Lithium und Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern, selten bei Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, ist ein reversibler Anstieg der Serum-Lithium-Konzentrationen und der Toxizität berichtet worden. Zusätzlich verringern Thiazide die renale Clearance von Lithium und können infolgedessen das Risiko einer Lithiumintoxikation erhöhen. Die Kombination von Olmesartan/ Hydrochlorothiazid und Lithium wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn sich die Kombination als notwendig erweist, wird eine sorgfältige Kontrolle des Serum-Lithium-Spiegels empfohlen.

Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel ist mit Vorsicht durchzuführen:

Baclofen:

Eine Verstärkung der antihypertensiven Wirkung kann auftreten.

Nicht-steroidale Antirheumatika:

NSARs (d.h. Acetylsalicylsäure [>3 g / Tag], COX-2-Hemmer und nicht-selektive NSARs) können die antihypertensive Wirkung von Thiazid-Diuretika und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten abschwächen.

Bei manchen Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion (z.B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und Wirkstoffen, die die Cyclo-Oxygenase hemmen, zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen, einschließlich des Risikos eines akuten Nierenversagens, welches meistens reversibel ist. Daher ist die Kombination vorsichtig anzuwenden, insbesondere bei älteren Patienten. Die Patienten sollen ausreichend mit Flüssigkeit versorgt werden, eine Überprüfung der Nierenfunktion zu Behandlungsbeginn und danach regelmäßig wird empfohlen.

Bei gleichzeitiger Verabreichung zu berücksichtigen:

Amifostin:

Eine Verstärkung der antihypertensiven Wirkung kann auftreten.

Andere blutdrucksenkende Mittel:

Die blutdrucksenkende Wirkung von Olmesartan/Hydrochlorothiazid kann durch gleichzeitige Einnahme anderer Antihypertensiva verstärkt werden.

Alkohol, Barbiturate, Narkotika oder Antidepressiva:

Eine Verstärkung einer orthostatischen Hypotonie kann auftreten.

Mögliche Wechselwirkungen in Zusammenhang mit Olmesartanmedoxomil:

Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel wird nicht empfohlen:

Arzneimittel, die den Kaliumspiegel beeinflussen:

Wie aus der Erfahrung mit anderen Arzneimitteln, die Einfluss auf das Renin-Angiotensin-System haben, bekannt ist, kann die gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumergänzungsmittel, kaliumhaltigen Salzersatzstoffen oder anderen Arzneimitteln, die die Serum-Kalium-Spiegel erhöhen können (z.B. Heparin, ACE-Hemmer) zu einer Erhöhung des Serum-Kalium-Spiegels führen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn Arzneimittel, die den Kaliumspiegel beeinflussen, in Kombination mit Olmesartan/Hydrochlorothiazid verschrieben werden müssen, wird eine regelmäßige Kontrolle des Serum-Kalium-Spiegels empfohlen.

Zusätzliche Informationen:

Nach der Behandlung mit einem Antazidum (Aluminiummagnesiumhydroxid) wurde eine leichte Reduktion der Bioverfügbarkeit von Olmesartan beobachtet.

Olmesartanmedoxomil hatte keinen signifikanten Effekt auf die Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik von Warfarin oder die Pharmakokinetik von Digoxin.

Die gleichzeitige Einnahme von Olmesartanmedoxomil und Pravastatin hatte bei gesunden Probanden keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik der beiden Wirkstoffe.
Olmesartan zeigte in vitro keinen klinisch relevanten inhibitorischen Effekt auf die menschlichen Cytochrom-P-450-Enzyme 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4, und hatte bei Ratten keinen oder einen minimalen Induktionseffekt auf die Cytochrom-P-450-Aktivität. Es sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen Olmesartan und Arzneimitteln, die über die oben genannten Cytochrom-P-450-Enzyme metabolisiert werden, zu erwarten.
Mögliche Wechselwirkungen in Zusammenhang mit Hydrochlorothiazid:
Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel wird nicht empfohlen:
Arzneimittel, die den Kalium-Spiegel beeinflussen:
Die kaliuretische Wirkung von Hydrochlorothiazid (siehe Abschnitt 4.4) kann durch die gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel verstärkt werden, die einen Kaliumverlust und eine Hypokaliämie verursachen können (z.B. andere kaliuretische Diuretika, Laxanzien, Corticosteroide, ACTH, Amphotericin, Carbenoxolon, Penicillin-G [Benzylpenicillin-Natrium] oder Salicylsäurederivate). Die gleichzeitige Anwendung wird daher nicht empfohlen.
Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel ist mit Vorsicht durchzuführen:
Calciumsalze:
Aufgrund einer verminderten Ausscheidung können Thiazid-Diuretika zu einem Anstieg der Serum-Calcium-Spiegel führen. Falls die Verschreibung von Calciumergänzungspräparaten erforderlich ist, sollten die Serum-Calcium-Spiegel überwacht und die Calciumdosierung entsprechend angepasst werden.
Colestyramin- und Colestipol-Harze:
In Gegenwart von anionischen Austauscherharzen ist die Resorption von Hydrochlorothiazid beeinträchtigt.
Digitalis-Glykoside:
Eine Thiazid-induzierte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie können das Auftreten von Digitalis-induzierten Arrhythmien begünstigen.
Arzneimittel, die durch Störungen des Serum-Kaliums beeinflusst werden:
Bei gleichzeitiger Verabreichung von Olmesartan/Hydrochlorothiazid mit Arzneimitteln, die durch Störungen des Serum-Kaliums beeinflusst werden (z.B. Digitalis-Glykoside und Antiarrhythmika), wird eine regelmäßige Überprüfung der Serum-Kaliumwerte und EKGs empfohlen. Dasselbe gilt für die folgenden Arzneimittel, die Torsades de pointes (ventrikuläre Tachykardie) verursachen (einschließlich einiger Antiarrhythmika), da Hypokaliämie einen prädisponierenden Faktor für Torsades de pointes (ventrikuläre Tachykardie) darstellt:
– Klasse Ia-Antiarrhythmika (z.B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid).
– Klasse III-Antiarrhythmika (z.B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid).
– Einige Antipsychotika (z.B. Thioridazin, Chlorpromazin, Levomepromazin, Trifluoroperazin, Cyamemazin, Sulpirid, Sultoprid, Amisulprid, Tiaprid, Pimozid, Haloperidol, Droperidol).
– Andere (z.B. Bepridil, Cisaprid, Diphemanil, Erythromycin intravenös, Halofantrin, Mizolastin, Pentamidin, Sparfloxacin, Terfenadin, Vincamin intravenös).
Nicht-depolarisierende Skelettmuskelrelaxanzien (z.B. Tubocurarin):
Die Wirkung von nicht-depolarisierenden Skelettmuskelrelaxanzien kann durch Hydrochlorothiazid verstärkt werden.
Anticholinergika (z.B. Atropin, Biperiden):
Die Bioverfügbarkeit von Diuretika vom Thiazid-Typ kann durch eine Verringerung der Magen- und Darmmotilität und eine Verlangsamung der Magenentleerung erhöht werden.
Antidiabetika (orale Antidiabetika und Insulin):
Die Behandlung mit einem Thiazid-Diuretikum kann die Glukosetoleranz beeinflussen. Eine Dosisanpassung des Antidiabetikums kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).
Metformin:
Metformin sollte mit Vorsicht angewendet werden, aufgrund des Risikos einer Lactatazidose, induziert durch ein mögliches funktionelles Nierenversagen, das mit Hydrochlorothiazid in Verbindung gebracht wird.
Betablocker und Diazoxid:
Die hyperglykämische Wirkung von Betablockern und Diazoxid kann durch Thiazide verstärkt werden.
Den Blutdruck erhöhende Amine (z.B. Noradrenalin):
Die Wirkung von den Blutdruck erhöhenden Aminen kann abgeschwächt werden.
Arzneimittel, die zur Behandlung von Gicht angewendet werden (Probenecid, Sulfinpyrazon und Allopurinol):
Eine Dosisanpassung von Urikosurika kann erforderlich sein, da Hydrochlorothiazid zu einer Erhöhung des Harnsäurespiegels im Serum führen kann. Eine Erhöhung der Dosis von Probenecid oder Sulfinpyrazon kann notwendig sein. Die gleichzeitige Anwendung eines Thiazids kann zu einer erhöhten

Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol führen.
Amantadin:
Thiazide können das Risiko von durch Amantadin verursachten Nebenwirkungen erhöhen.
Zytotoxika (z.B. Cyclophosphamid, Methotrexat):
Thiazide können die renale Ausscheidung Zytostatika verringern und deren myelosuppressive Wirkung verstärken.
Salicylate:
Bei hochdosierter Salicylat-Einnahme kann Hydrochlorothiazid die toxische Wirkung der Salicylate auf das zentrale Nervensystem verstärken.
Methyldopa:
In Einzelfällen wurde über hämolytische Anämien nach gleichzeitiger Einnahme von Hydrochlorothiazid und Methyldopa berichtet.
Cyclosporin:
Die gleichzeitige Behandlung mit Ciclosporin kann das Risiko einer Hyperurikämie und von Gichtartigen Komplikationen erhöhen.
Tetrazykline:
Die gleichzeitige Anwendung von Tetrazyklinen und Thiaziden erhöht das Risiko eines durch Tetrazyklin bedingten Anstiegs des Harnstoffs. Diese Interaktion gilt wahrscheinlich nicht für Doxyzyklin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.3):
Aufgrund der Wirkungen der einzelnen Wirkstoffe dieses Kombinationsarzneimittels in der Schwangerschaft wird die Anwendung von Olmesartan/Hydrochlorothiazid während des ersten Schwangerschafts-Trimenons nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Olmesartan/Hydrochlorothiazid ist während des zweiten und dritten Trimenons einer Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4) kontraindiziert.
Olmesartanmedoxomil
Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten wird im ersten Schwangerschaftstrimenon nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Die epidemiologische Evidenz bezüglich des Teratogenitätsrisikos nach einer Exposition mit einem ACE-Hemmer im ersten Schwangerschafts-Trimenons ist nicht schlüssig; jedoch kann ein leicht erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Solange keine kontrollierten epidemiologischen Daten über das Risiko der Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten verfügbar sind, ist anzunehmen, dass ein ähnliches Risiko für diese Arzneimittelklasse besteht. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten nicht als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt. Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sofort abgesetzt und falls erforderlich mit einer Alternativbehandlung begonnen werden.
Es ist bekannt, dass die Therapie mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten während des zweiten und dritten Trimesters fötotoxisch wirkt (Nierenfunktionsstörung, Oligohydramnion, Verlangsamung der Schädel-Ossifikation) und beim Neugeborenen toxische Wirkungen (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) auslösen kann (siehe Abschnitt 5.3).
Sollte eine Exposition mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten im zweiten oder dritten Trimenons stattgefunden haben, werden Ultraschallkontrollen des Schädels und der Nierenfunktion empfohlen.
Säuglinge, deren Mütter Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten eingenommen haben, müssen im Hinblick auf Hypotonie engmaschig überwacht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).
Hydrochlorothiazid
Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimenons. Tierexperimentelle Studien sind unzureichend.
Hydrochlorothiazid passiert die Plazenta. Aufgrund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimenons zu einer Störung der feto-plazentaren Durchblutung und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.
Aufgrund des Risikos eines verringerten Plasmavolumens und einer plazentaren Hypoperfusion, sollte Hydrochlorothiazid bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder einer Präeklampsie nicht zur Anwendung kommen, da es keinen positiven Effekt auf den Krankheitsverlauf hat.
Hydrochlorothiazid sollte nicht bei Schwangeren mit essentieller Hypertonie verwendet werden, außer

in seltenen Fällen, in denen keine andere Behandlung angewendet werden könnte.

Stillzeit:

Olmesartanmedoxomil:

Da keinerlei Information zur Anwendung von Olmesartan/Hydrochlorothiazid in der Stillzeit vorliegt, wird Olmesartan/Hydrochlorothiazid nicht empfohlen. Eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser etablierten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere dann, wenn es sich bei dem gestillten Kind um ein Neu- oder Frühgeborenes handelt.

Hydrochlorothiazid:

Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Thiazide können in hohen Dosen, die eine intensive Diurese verursachen, die Laktation hemmen.

Die Einnahme von Olmesartan/Hydrochlorothiazid während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn Olmesartan/Hydrochlorothiazid in der Stillzeit angewendet wird, sollten die Dosierungen so gering wie möglich gehalten werden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch sollte beachtet werden, dass bei Patienten, die eine antihypertensive Therapie erhalten, gelegentlich Schwindel oder Fatigue auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Kombination mit fixer Dosis:

Die Unbedenklichkeit von Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid wurde in klinischen Studien bei 3709 Patienten, die Olmesartanmedoxomil in Kombination mit Hydrochlorothiazid erhielten, untersucht.

Weitere in Zusammenhang mit der Kombination Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid in fixer Dosis berichtete Nebenwirkungen bei den niedrig dosierten Stärken 20 mg/12.5 mg und 20 mg/25 mg können mögliche Nebenwirkungen mit Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid 40 mg/12.5 mg and 40 mg/25 mg sein.

Nebenwirkungen möglicher klinischer Relevanz aller Dosierungsstärken der Kombination in fixer Dosis von Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid werden unten nach Systemorganklassen angegeben. Die Häufigkeiten werden definiert als:

Häufig (≥1/100, <1/10);

Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100);

Selten (≥1/10.000, <1/1.000);

Sehr selten (<1/10.000);

Zusätzlich durch Erfahrungen nach der Markteinführung berichtete Nebenwirkungen werden ebenfalls angegeben. Bei allen Nebenwirkungen, die alleine aus der Erfahrung nach der Markteinführung berichtet werden, ist es nicht möglich, eine Häufigkeit zuzuordnen und daher werden sie mit der Kategorie „nicht bekannt“ (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) angegeben.

Häufig (≥1/100, <1/10)	***Gelegentlich (≥1/1,000, <1/100)***	***Selten (≥1/10,000, <1/1,000)***	***Sehr selten (<1/10,000)***	***Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)***
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
	Hyperurikämie, Hypertriglyceridäemie, Hypercholesterolämie			
Erkrankungen des Nervensystems				
Schwindel, Kopfschmerzen	Synkope, Posturaler Schwindel, Somnolenz			Bewusstseinsstörungen (wie Ohnmacht)
Herzerkrankungen				
	Palpitationen			
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				
	Vertigo			
Gefäßerkrankungen				
	Hypotonie, Orthostatische Hypotonie			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
	Husten			

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
	Diarrhöe, Nausea, Erbrechen, Dyspepsie, Bauchschmerzen			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
	Ausschlag, Ekzeme			Allergische Erkrankungen (wie angioneurotisches Ödem und Urticaria)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
	Myalgien Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen, Arthralgien, Gliederschmerzen			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
	Hämaturie			Akutes Nierenversagen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
	Erektile Dysfunktion			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Fatigue, Asthenie, Periphere Ödeme, Brustschmerzen	Schwäche			Asthenische Erkrankungen (wie Malaise)
Untersuchungen				
	Kaliumwerte im Blut vermindert, Kaliumwerte im Blut erhöht, Calciumwerte im Blut erhöht, Harnstoffwerte im Blut erhöht, Blutfettwerte erhöht, Creatininwerte im Blut erhöht, Glucose im Blut erhöht, Werte der Gamma-Glutamyl-Transferase erhöht, Werte der Alanin-Amino-Transferase erhöht, Werte der Aspartat-Amino- Transferase erhöht	Geringfügige Erhöhungen der mittleren Harnsäurewerte, Geringfügige Erhöhungen der Harnstoff-Stickstoff-Werte, Geringfügige Erhöhungen der mittleren Hämoglobin- und Hämatokritwerte		Abnorme Nierenfunktionstests

Weitere Informationen über die Einzelkomponenten:
Zuvor berichtete Nebenwirkungen in Zusammenhang mit den jeweiligen Einzelkomponenten können auch mögliche Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Kombination Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid sein, auch dann, wenn sie nicht in der Erfahrung nach der Markteinführung oder in klinischen Studien mit diesem Produkt beobachtet wurden.

Olmesartanmedoxomil
Weitere Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Olmesartanmedoxomil-Monotherapie von Hypertonie berichtet wurden, werden nach Organsystem angegeben und unter den Überschriften der Häufigkeit gereiht.
Zusätzlich durch Erfahrungen nach der Markteinführung berichtete Nebenwirkungen werden ebenfalls angegeben. Bei allen Nebenwirkungen, die alleine aus der Erfahrung nach der Markteinführung berichtet werden, ist es nicht möglich, eine Häufigkeit zuzuordnen und daher werden sie mit der Kategorie „nicht bekannt“ (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) angegeben.

Häufig (≥1/100, <1/10)	***Gelegentlich (≥1/1,000, <1/100)***	***Selten (≥1/10,000, <1/1,000)***	***Sehr selten (<1/10,000)***	***Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätz-***

				bar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
				Thrombozytopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Erhöhte Werte der Creatin-Phospho-kinase		Hyperkaliämie		
Herzerkrankungen				
	Angina pectoris			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Bronchitis, Pharyngi-tis, Rhinitis				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Gastroenteritis				
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
				Pruritus, Exantheme, Allergische Dermatitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Arthritis, Skelett-schmerzen				
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
Harnwegsinfektion				Niereninsuffizienz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Grippeähnliche Symptome, Schmer-zen				Lethargie
Untersuchungen				
				Erhöhte Leberenzym-werte

Einzelfälle einer Rhabdomyolyse wurden in zeitlichem Zusammenhang mit der Einnahme von Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern berichtet. Jedoch wurde ein kausaler Zusammenhang nicht untersucht.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid kann einen Volumenmangel verursachen oder verschlechtern, was zu einem Elektrolyt-Ungleichgewicht führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Weitere Nebenwirkungen, die in Zusammenhang mit einer Hydrochlorothiazid-Monotherapie berichtet wurden, beinhalten:

Häufig (≥1/100, <1/10)	***Gelegentlich (≥1/1,000, <1/100)***	***Selten (≥1/10,000, <1/1,000)***	***Sehr selten (<1/10,000)***	***Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
		Sialadenitis		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
		Leukopenie, Neu-tropenie/Agranu-lozytose, Thrombozytope-nie, Aplastische Anämie, Hämo-lytische Anämie, Knochenmarks-depression		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Hyperglykämie, Gly-	Anorexie			

cosurie, Elektrolyt-Ungleichgewicht (einschließlich Hyponatriämie, Hypomagnesiämie, Hypochlorämie, Hypokaliämie and Hypercalcämie)				
Psychiatrische Erkrankungen				
	Ruhelosigkeit, Depressionen, Schlafstörungen, Apathie			
Erkrankungen des Nervensystems				
Benommenheit, Verwirrtheitszustände	Appetitverlust	Parästhesie Krampfanfälle		
Augenerkrankungen				
		Xanthopsie, Vorübergehendes Verschwommensehen, Verminderte Tränensekretion		
Herzerkrankungen				
		Cardiale Arrhythmien		
Gefäßerkrankungen				
		Nekrotisierende Angiitis (Vasculitis, kutane Vasculitis), Thrombose Embolie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
		Dyspnoe, (einschließlich interstitieller Pneumonie und Lungenödems)		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Magenverstimmung, Konstipation und Meteorismus		Pankreatitis	Paralytischer Ileus	
Leber- und Gallenerkrankungen				
		Gelbsucht (intrahepatischer cholestatischer Ikterus), Akute Cholezystitis		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
	Lichtempfindlichkeitsreaktionen	Kutaner Lupus erythematodesähnliche Reaktionen, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes, Anaphylaktische Reaktionen, Toxische epidermale Nekrolyse		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				

		Muskelschwäche, Parese		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
		Nierenfunktionsstörung, Interstitielle Nephritis		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
		Fieber		

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 direkt über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung
Zu den Auswirkungen einer Überdosierung mit Olmesartan/Hydrochlorothiazid oder deren Behandlung liegen keine spezifischen Informationen vor. Der Patient sollte engmaschig überwacht werden, und die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein. Die Behandlung hängt von der Zeit seit der Einnahme und der Schwere der Symptome ab. Empfohlene Maßnahmen beinhalten. das Herbeiführen von Erbrechen und/oder eine Magenspülung. Aktivkohle kann bei der Behandlung einer Überdosierung von Nutzen sein. Serum-Elektrolyte und -Creatinin sollten häufig überprüft werden. Bei Auftreten einer Hypotonie sollte der Patient in Rückenlage gebracht und rasch eine Salz- und Volumensubstitution gegeben werden.
Die wahrscheinlichsten Symptome einer Überdosierung mit Olmesartanmedoxomil sind Hypotonie und Tachykardie; ebenso kann eine Bradykardie auftreten. Eine Überdosierung mit Hydrochlorothiazid ist mit einem Elektrolytverlust (Hypokaliämie, Hypochlorämie) und einer Dehydrierung infolge exzessiver Diurese verbunden. Die häufigsten Anzeichen und Symptome einer Überdosierung sind Nausea und Somnolenz. Eine Hypokaliämie kann zu Muskelkrämpfen führen und/oder Herzrhythmusstörungen verstärken, die im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Anwendung von Digitalis-Glykosiden oder bestimmten Antiarrhythmika auftreten.
Es liegen keine Angaben bezüglich der Dialysierbarkeit von Olmesartan oder Hydrochlorothiazid vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Olmesartanmedoxomil und Diuretika
ATC-Code: C09DA08
Wirkmechanismus/Pharmakodynamische Wirkungen
Olmesartan/Hydrochlorothiazid ist eine Kombination eines Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, Olmesartanmedoxomil, und eines Thiazid-Diuretikum, Hydrochlorothiazid. Die Kombination dieser Wirkstoffe weist eine additive antihypertensive Wirkung auf, der Blutdruck wird stärker gesenkt als durch jeden einzelnen Wirkstoff alleine.
Eine einmal tägliche Einnahme von Olmesartan/Hydrochlorothiazid erzielt eine wirksame und gleichmäßige Senkung des Blutdrucks während des 24-stündigen Dosierungsintervalls.
Olmesartanmedoxomil ist ein oral wirksamer, selektiver Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist (Typ AT_1). Angiotensin II ist das primäre vasoaktive Hormon des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und spielt eine bedeutende Rolle in der Pathophysiologie der Hypertonie.
Die Wirkungen von Angiotensin II beinhalten Vasokonstriktion, Stimulation der Synthese und Ausschüttung von Aldosteron sowie Herzstimulation und renale Natrium-Rückresorption.
Olmesartan unterbindet die vasokonstriktorischen und die Aldosteron-sezernierenden Wirkungen von Angiotensin II durch Blockade seiner Bindung an den AT_1-Rezeptor in Geweben, einschließlich vaskulärer glatter Muskulatur und Nebenniere. Die Wirkung von Olmesartan ist unabhängig vom Ursprung oder des Synthesewegs des Angiotensin II. Der selektive Antagonismus des Angiotensin-II-(AT_1)-Rezeptors durch Olmesartan führt zum Anstieg des Plasma-Renin-Spiegels und der Angiotensin-I- und -II-Konzentrationen sowie zu einer geringen Abnahme der Plasma-Aldosteron-Konzentrationen.
Bei Hypertonie bewirkt Olmesartanmedoxomil eine dosisabhängige, lange anhaltende Senkung des arteriellen Blutdrucks. Es haben sich keine Hinweise auf eine First-Dose-Hypotonie, Tachyphylaxie

während Dauerbehandlung oder eine Rebound-Hypertonie nach abrupter Beendigung der Therapie ergeben.
Eine einmal tägliche Einnahme von Olmesartanmedoxomil führt zu einer wirksamen und gleichmäßigen Senkung des Blutdrucks während des 24-stündigen Dosierungsintervalls. Die einmalige Einnahme führte zu einer ähnlichen Blutdrucksenkung wie die gleiche tägliche Gesamtdosis verteilt auf 2 einzelne Einnahmen.
Bei kontinuierlicher Einnahme werden maximale Blutdrucksenkungen innerhalb von 8 Wochen nach Therapiebeginn erreicht, wobei ein erheblicher Teil der blutdrucksenkenden Wirkung bereits nach 2 Wochen Behandlung beobachtet wird.
Die Wirkung von Olmesartanmedoxomil auf Mortalität und Morbidität ist derzeit noch unbekannt.
Hydrochlorothiazid ist ein Thiazid-Diuretikum. Der Mechanismus der antihypertensiven Wirkung der Thiazid-Diuretika ist nicht vollständig bekannt. Thiazide beeinflussen den Mechanismus der Elektrolytrückresorption in den Nierentubuli, wobei sie die Natrium- und Chloridausscheidung in annähernd gleichem Ausmaß erhöhen. Die diuretische Wirkung des Hydrochlorothiazids führt zu einer Verringerung des Plasmavolumens, zu einer Erhöhung der Plasma-Renin-Aktivität, zu einer Erhöhung der Aldosteronsekretion und infolgedessen zu einer Verstärkung des Kalium- und Bicarbonatverlusts im Urin und einer Senkung des Serum-Kalium-Spiegels. Die Renin-Aldosteron-Verbindung wird durch Angiotensin-II vermittelt. Daher trägt die gemeinsame Verabreichung eines Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten zu einer Umkehrung des durch Thiazid-Diuretika verursachten Kaliumverlustes bei. Unter Hydrochlorothiazid setzt die Diurese nach ca. 2 Stunden ein und der maximale Effekt wird etwa 4 Stunden nach der Einnahme erreicht, wobei die Wirkung über annähernd 6–12 Stunden anhält.
Epidemiologische Untersuchungen haben gezeigt, dass die Langzeit-Behandlung mit einer Hydrochlorothiazid-Monotherapie das Risiko der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität verringert.
Ergebnisse der klinischen Studien
Die Kombination von Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid führt zu additiven Blutdrucksenkungen, die im Allgemeinen in Abhängigkeit von der Dosierung jeder einzelnen Wirkstoffkomponente ansteigen. In gepoolten placebokontrollierten Studien bewirkte die Einnahme von Kombinationen mit 20 mg/ 12,5 mg und 20 mg/25 mg Olmesartanmedoxomil/ Hydrochlorothiazid mittlere Placebo-bereinigte systolische/diastolische Blutdrucksenkungen 12/7 bzw. 16/9 mmHg.
Bei Patienten, deren Blutdruck unter Monotherapie mit 20 mg Olmesartanmedoxomil nicht ausreichend kontrolliert werden konnte, zeigte die Einnahme von 12,5 mg und 25 mg Hydrochlorothiazid im Vergleich zur Olmesartanmedoxomil-Monotherapie eine weitere Senkung des 24-stündigen systolischen und diastolischen Blutdruckes um 7/5 mmHg bzw. 12/7 mmHg, ermittelt mittels ambulanter 24-Stunden-Blutdruckmessungen. Die zusätzlichen mittleren systolischen/ diastolischen Blutdruckreduktionen im Vergleich mit den Ausgangswerten betrugen 11/10 mm Hg bzw. 16/11 mm Hg.
Die Wirksamkeit der Kombinationstherapie mit Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid blieb in der Langzeitbehandlung (1 Jahr) erhalten. Das Absetzen von Olmesartanmedoxomil, mit oder ohne gleichzeitiger Hydrochlorothiazid-Therapie, führt nicht zu einer Rebound-Hypertonie.
Die fixen Kombinationen von Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid 40 mg/12,5 mg und 40 mg/25 mg wurden in 3 klinischen Studien an 1482 hypertensiven Patienten geprüft.
Eine doppelblinde Studie an Patienten mit essentieller Hypertonie bewertete die Wirksamkeit der Kombinationstherapie mit Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid 40 mg/ 12,5 mg im Vergleich zur Monotherapie mit 40 mg Olmesartanmedoxomil. Primärparameter für die Wirksamkeit war die mittlere Reduktion des diastolischen Blutdrucks im Sitzen. Nach acht Wochen Behandlung wurde der systolische/diastolische Blutdruck in der Gruppe, die die Kombination erhielt, um 31,9/18,9 mmHg gesenkt, im Vergleich zu 26,5/15,8 mmHg in der Gruppe, die die Monotherapie erhielt ($p < 0,0001$).
In einer doppelblinden, aber nicht kontrolliert durchgeführten zweiten Phase dieser Studie führte die Auf-Titration von Olmesartanmedoxomil-Monotherapie 40 mg auf Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid 40 mg/12,5 mg sowie von Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid mg/12,5 mg auf Olmesartanmedoxomil/ Hydrochlorothiazid 40 mg/25 mg bei Patienten, die auf die bisherige Therapie nicht ausreichend angesprochen hatten zu einer weiteren relevanten Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks, wodurch bestätigt wurde, dass die Titration ein klinisch bedeutsames Mittel zur Verbesserung der Blutdruckkontrolle ist.
Eine zweite doppelblinde randomisierte Placebo-kontrollierte Studie bewertete die Wirksamkeit einer zusätzlichen Anwendung von Hydrochlorothiazid bei Patienten, deren Blutdruck durch eine achtwöchige Monotherapie mit Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid 40 mg nicht ausreichend kontrolliert werden konnte. Die Patienten erhielten für weitere 8 Wochen nur Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid 40 mg oder sie bekamen zusätzlich 12,5 mg oder 25 mg Hydrochlorothiazid. Eine vierte Gruppe bekam Olmesartanmedoxomil/ Hydrochlorothiazid 20 mg/12,5 mg.
Der Zusatz von 12,5 mg oder 25 mg Hydrochlorothiazid führte im Vergleich zur Behandlung mit Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid 40 mg alleine zu einer weiteren Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks um 5,2/3,4 mmHg ($p < 0,0001$) bzw. 7,4/5,3 mmHg ($p < 0,0001$).

Ein Vergleich zwischen Patienten, die Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid 20 mg/12,5 mg bzw. Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid 40 mg/12,5 mg erhielten, zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied in der Senkung des systolischen Blutdrucks zugunsten der höheren Dosiskombination von 2,6 mmHg (p = 0,0255). Bei der Senkung des diastolischen Blutdrucks wurde ein Unterschied von 0,9 mmHg beobachtet. Ambulante Blutdrucküberwachungen, basierend auf den mittleren Veränderungen der diastolischen und systolischen Blutdruckwerte über 24 Stunden, bei Tag und bei Nacht bestätigten die Ergebnisse der konventionellen Blutdruckmessungen.
Eine weitere doppelblinde randomisierte Studie verglich die Wirksamkeit der Kombinationsbehandlung mit Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid 20 mg/25 mg und Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid 40 mg/25 mg bei Patienten, deren Blutdruck nach einer achtwöchigen Therapie mit Olmesartanmedoxomil/ Hydrochlorothiazid 40 mg nicht ausreichend kontrolliert war.
Nach 8 Wochen Kombinationstherapie war der systolische/ diastolische Blutdruck gegenüber dem Ausgangswert in der mit Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid 20 mg/25 mg behandelten Gruppe um 17,1/ 10,5 mmHg und in der mit Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid 40 mg/25 mg behandelten Gruppe um 17,4/11,2 mmHg signifikant reduziert. Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen war bei konventioneller Blutdruckmessung nicht statistisch signifikant, was mit der bekannten flachen Dosis-Wirkungs-Beziehung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten wie Olmesartanmedoxomil erklärt werden kann.
Jedoch wurde mittels ambulanter Blutdrucküberwachung ein klinisch bedeutsamer und statistisch signifikanter Unterschied im diastolischen und systolischen Blutdruck über 24 Stunden, bei Tag und bei Nacht zugunsten von Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid 40 mg/25 mg gegenüber Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid 20 mg/25 mg beobachtet.
Die blutdrucksenkende Wirkung von Olmesartanmedoxomil/ Hydrochlorothiazid war unabhängig von Alter oder Geschlecht und war bei Patienten mit und ohne Diabetes vergleichbar.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Olmesartanmedoxomil:

Olmesartanmedoxomil ist ein Prodrug. Es wird während der Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt durch Esterasen in der Darm-Mucosa und im Pfortaderblut schnell in den pharmakologisch aktiven Metaboliten Olmesartan umgewandelt. Es wurde kein intaktes Olmesartanmedoxomil oder intakte Medoxomil-Seitenketten im Plasma oder den Ausscheidungen gefunden. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Olmesartan aus einer Tablettenzubereitung betrug 25,6%.
Die mittlere Spitzen-Plasmakonzentration (C_{max}) von Olmesartan wird innerhalb von etwa 2 Stunden nach oraler Einnahme von Olmesartanmedoxomil erreicht, und die Plasma-Olmesartankonzentrationen steigen annähernd linear mit Erhöhung der oralen Einzeldosen bis zu etwa 80 mg an.
Nahrung hatte einen minimalen Effekt auf die Bioverfügbarkeit von Olmesartan und daher kann Olmesartanmedoxomil mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.
Klinisch relevante geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakokinetik von Olmesartan wurden nicht beobachtet.
Olmesartan wird stark an Plasmaproteine (99,7%) gebunden, jedoch ist das Potential für klinisch signifikante, proteingebundene, verdrängungsvermittelte Wechselwirkungen zwischen Olmesartanmedoxomil und anderen stark proteingebundenen zusätzlich verabreichten Arzneimitteln niedrig (was auch durch das Fehlen einer klinisch signifikanten Wechselwirkung zwischen Olmesartanmedoxomil und Warfarin bestätigt wird). Die Bindung von Olmesartan an Blutzellen ist vernachlässigbar. Das mittlere Verteilungsvolumen nach intravenöser Gabe ist niedrig (16 – 29 l).

Hydrochlorothiazid:

Nach oraler Verabreichung von Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid in Kombination betrug die mittlere Zeit bis zum Erreichen der Spitzenkonzentrationen von Hydrochlorothiazid 1,5 bis 2 Stunden nach Verabreichung. Hydrochlorothiazid ist zu 68% an Plasmaproteine gebunden und das apparente Verteilungsvolumen beträgt 0,83 – 1,14 l/kg.

Metabolismus und Elimination

Olmesartanmedoxomil:

Die Gesamt-Plasma-Clearance lag im Allgemeinen bei 1,3 l/h (CV, 19%) und war, verglichen mit der Leberdurchblutung (ca. 90 l/h), relativ niedrig. Nach Einnahme 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 Verabreichung); der Rest der wieder gefundenen Radioaktivität wurde im Stuhl ausgeschieden. Ausgehend von der systemischen Verfügbarkeit von 25,6% lässt sich berechnen, dass das resorbierte Olmesartan sowohl renal (ca. 40%) als auch hepatobiliär (ca. 60%) ausgeschieden wird. Die gesamte wieder gefundene Radioaktivität wurde als Olmesartan identifiziert. Es wurde kein weiterer bedeutender Metabolit nachgewiesen. Die entero-

hepatische Rückresorption von Olmesartan ist minimal. Da ein großer Anteil von Olmesartan über die Galle ausgeschieden wird, ist die Anwendung bei Patienten mit Gallenwegsobstruktion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Olmesartan schwankte zwischen 10 und 15 Stunden nach oraler Mehrfachdosierung. Der Steady-state wurde nach wenigen Einnahmen erreicht und nach 14-tägiger Mehrfachgabe keine weitere Kumulation festgestellt. Die renale Clearance betrug etwa 0,5 – 0,7 l/h und war unabhängig von der Dosis.

Hydrochlorothiazid:

Hydrochlorothiazid wird vom Menschen nicht metabolisiert und wird fast vollständig als unveränderter Wirkstoff im Urin ausgeschieden. Etwa 60% der oralen Dosis werden innerhalb von 48 Stunden als unveränderter Wirkstoff ausgeschieden. Die renale Clearance beträgt etwa 250 bis 300 ml/min. Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Hydrochlorothiazid beträgt 10 – 15 Stunden.

Olmesartan/Hydrochlorothiazid:

Die systemische Verfügbarkeit von Hydrochlorothiazid ist bei gleichzeitiger Anwendung mit Olmesartanmedoxomil um ca. 20% vermindert, aber diese geringe Abnahme ist nicht klinisch relevant. Die Kinetik von Olmesartan wird durch die gleichzeitige Anwendung von Hydrochlorothiazid nicht beeinflusst.

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Ältere Patienten:

Bei Bluthochdruckpatienten war die AUC im Steady-state bei älteren (65 – 75 Jahre alten) Patienten im Vergleich zu einer jüngeren Gruppe um ca. 35% erhöht, bei sehr alten (75 Jahre alten) Patienten um ca. 44% (siehe Abschnitt 4.2).
Begrenzte Daten lassen den Schluss zu, dass die systemische Clearance von Hydrochlorothiazid sowohl bei älteren Gesunden als auch bei älteren Hypertonikern im Vergleich zu jungen, gesunden Probanden reduziert ist.

Einschränkung der Nierenfunktion:

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer bzw. schwerer Einschränkung der Nierenfunktion stieg die AUC von Olmesartan im Steady-state im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe um 62%, 82% bzw. 179% (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).
Bei Patienten mit leicht bis mittelschwer eingeschränkter Nierenfunktion (Creatinin-Clearance von 30 – 60 ml/min) beträgt die maximale Dosis 20 mg Olmesartanmedoxomil einmal täglich. Die Anwendung von Olmesartanmedoxomil bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Creatinin-Clearance von <30 ml/min) wird nicht empfohlen.
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Halbwertszeit von Hydrochlorothiazid verlängert.

Einschränkung der Leberfunktion:

Nach oraler Einzelgabe lagen die AUC-Werte für Olmesartan bei Patienten mit leicht bzw. mäßig eingeschränkter Leberfunktion um 6 % bzw. 65 % höher als bei der ihr gegenübergestellten gesunden Kontrollgruppe.
Der ungebundene Anteil von Olmesartan lag 2 Stunden nach der Einnahme bei gesunden Personen bei 0,26%, bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion bei 0,34% und bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion bei 0,41%. Als Folge von wiederholten Dosen bei Patienten mit mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion lagen die mittleren AUC-Werte von Olmesartan wiederum um 65% höher als bei der gegenübergestellten, gesunden Kontrollgruppe. Die mittleren C_{max}-Werte von Olmesartan waren bei Personen mit eingeschränkter Leberfunktion und Gesunden vergleichbar. Bei Patienten mit mäßig ausgeprägter und schwerer Einschränkung der Leberfunktion, wird eine Dosis von 10 mg Olmesartanmedoxomil einmal täglich empfohlen und die Maximaldosis sollte 20 mg einmal täglich nicht übersteigen. Es liegen keine Untersuchungen zu Olmesartanmedoxomil bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion vor (siehe Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4).
Leberfunktionsstörungen beeinflussen die Pharmakokinetik von Hydrochlorothiazid nicht signifikant.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das toxische Potential der Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid-Kombinationen wurde in Studien zur Toxizität mit wiederholter oraler Verabreichung an Ratten und Hunden über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten untersucht.
Wie bei jeder einzelnen Wirkstoffkomponente und bei anderen Arzneimitteln dieser Wirkstoffklasse war das hauptsächliche toxikologische Zielorgan der Kombination die Niere. Die Kombination Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid führte zu funktionelle Nierenveränderungen (Anstiege von Serum-Harnstoff-N und von Serum-Creatinin). Bei hohen Dosierungen wurden bei Ratten und Hunden tubuläre De- und Regenerationen in der Niere ausgelöst, vermutlich über eine Änderung der renalen Hämodynamik (reduzierte Nierenperfusion als Konsequenz der Hypotonie mit tubulärer Hypoxie und tubulärer Zelldegeneration). Außerdem verursachte die Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid-

Kombination eine Abnahme der roten Blutzellparameter (Erythrozyten, Hämoglobin und Hämatokrit) und eine Abnahme des Herzgewichts bei Ratten.
Diese Effekte wurden auch bei anderen AT_1-Rezeptor-Antagonisten und bei ACE-Hemmern beobachtet und scheinen durch die pharmakologischen Wirkungen hoher Dosierungen von Olmesartanmedoxomil ausgelöst worden zu sein. Sie scheinen für die Anwendung der empfohlenen therapeutischen Dosierungen beim Menschen nicht relevant zu sein.
Studien zur Genotoxizität mit der Kombination von Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid sowie den einzelnen Bestandteilen ergaben keine Hinweise auf eine klinisch relevante genotoxische Aktivität.
Das karzinogene Potential der Kombination von Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid wurde nicht untersucht, da es keinen Hinweis auf relevante karzinogene Effekte der beiden Einzelkomponenten unter den Bedingungen der klinischen Anwendung gab.
Es ergaben sich keine Hinweise auf Teratogenität bei Mäusen oder Ratten, die mit Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid-Kombinationen behandelt wurden. Wie bei dieser Arzneimittelklasse erwartet, wurde bei Ratten Fötotoxizität (signifikant vermindertes fötales Körpergewicht) beobachtet, wenn sie während der Trächtigkeit mit Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid-Kombinationen behandelt wurden (siehe Abschnitte 4.3, 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Povidon (K-30)
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat
Macrogol

Film-Überzug

Hypromellose
Macrogol
Titandioxid (E 171)
Eisenoxid gelb (E 172)
Eisenoxid rot (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterpackung.
Packungen zu 14, 28, 30, 56 Filmtabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Albert-Schweitzer-Gasse 3
1140 Wien
Österreich

8. Zulassungsnummer

1–31635

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

9. Oktober 2012

10. Stand der Information

Oktober 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.