Mencord Plus 20 mg/25 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 20 mg Olmesartanmedoxomil und 25 mg Hydrochlorothiazid

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 98,2 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtabletten

Mencord Plus 20 mg/12,5 mg-Filmtabletten: Rötlich-gelbe, runde Filmtabletten von 8,5 mm mit einseitiger Prägung C22.

Mencord Plus 20 mg/25 mg-Filmtabletten: Pinkfarbene, runde Filmtabletten von 8,5 mm mit einseitiger Prägung C24.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung essentieller Hypertonie.

Die fixe Kombination von Mencord Plus ist bei erwachsenen Patienten indiziert, deren Blutdruck nicht ausreichend mit Olmesartanmedoxomil allein kontrolliert werden kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Mencord Plus ist nicht für die Anwendung als Initialtherapie geeignet, sondern für Patienten, deren Blutdruck nicht ausreichend mit Olmesartanmedoxomil 20 mg allein kontrolliert wird. Mencord Plus wird einmal täglich mit oder ohne Mahlzeit verabreicht.

Wenn es klinisch angebracht ist, kann der direkte Umstieg von der Monotherapie mit 20 mg Olmesartanmedoxomil auf die fixe Kombination erwogen werden. Dabei sollte berücksichtigt werden, dass die maximale antihypertensive Wirkung von Olmesartanmedoxomil 8 Wochen nach Therapiebeginn eintritt (siehe Abschnitt 5.1). Eine Dosistitration der Einzelkomponenten wird empfohlen:

20 mg Olmesartanmedoxomil/12,5 mg Hydrochlorothiazid kann bei Patienten, deren Blutdruck nicht ausreichend mit der optimalen Monotherapie Olmesartanmedoxomil 20 mg allein kontrolliert wird, verabreicht werden.

20 mg Olmesartanmedoxomil/25 mg Hydrochlorothiazid kann bei Patienten, deren Blutdruck nicht ausreichend mit 20 mg Olmesartanmedoxomil/12,5 mg Hydrochlorothiazid allein kontrolliert wird, verabreicht werden.

Ältere Patienten (65 Jahre oder älter)

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Wenn Mencord Plus bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 - 60 mL/min) verabreicht wird, wird eine regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion angeraten (siehe Abschnitt 4.4).

Mencord Plus ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Eingeschränkte Leberfunktion

Mencord Plus sollte bei Patienten mit leicht bis mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht verwendet werden (siehe Abschnitte 4.4, 5.2). Bei Patienten mit mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion wird eine Initialdosis von 10 mg Olmesartanmedoxomil einmal täglich empfohlen, und die Maximaldosis sollte 20 mg einmal täglich nicht übersteigen. Eine engmaschige Überwachung des Blutdruckes und der Nierenfunktion ist bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen angebracht, die Diuretika und/oder andere antihypertensive Mittel erhalten. Es gibt keine Erfahrungen mit Olmesartanmedoxomil bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion.

Mencord Plus darf nicht von Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.3, 5.2), Cholestase und Gallengangsverschluss (siehe Abschnitt 4.3) eingenommen werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Mencord Plus ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht belegt. Es sind keine Daten verfügbar.

Art der Anwendung:

Die Tabletten sollen mit einer ausreichenden Menge Flüssigkeit (z.B. einem Glas Wasser) eingenommen werden. Die Tabletten sollten nicht gekaut und täglich zur selben Tageszeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder andere Sulfonamid-Abkömmlinge (da Hydrochlorothiazid ein von Sulfonamiden abstammendes Arzneimittel ist).

- Stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min).
- Refraktäre Hypokaliämie, Hyperkalziämie, Hyponatriämie und symptomatische Hyperurikämie.
- Stark eingeschränkte Leberfunktion, Cholestase und Erkrankungen mit Gallenwegsobstruktion.
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6).
- Die gleichzeitige Anwendung von Mencord Plus mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Intravaskulärer Volumenmangel:

Symptomatische Hypotonie kann, insbesondere nach der ersten Dosis, bei Patienten auftreten, bei denen ein Volumen- und/oder Natriummangel aufgrund einer hochdosierten Diuretikabehandlung, salzarmer Diät, Durchfall oder Erbrechen vorliegt. Solche Zustände sollten vor Anwendung von Mencord Plus ausgeglichen 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 zugrundeliegender Nierenerkrankung einschließlich Nierenarterienstenose), war eine Behandlung mit Arzneimitteln, die dieses System beeinflussen, mit akuter Hypotonie, Azotämie, Oligurie oder in seltenen Fällen einem akuten Nierenversagen verbunden.

Renovaskuläre Hypertonie:

Wenn Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose der Nierenarterie bei Einzelniere mit Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, behandelt werden, besteht ein erhöhtes Risiko einer schweren Hypotonie und Niereninsuffizienz.

Eingeschränkte Nierenfunktion und Nierentransplantation:

Mencord Plus darf nicht bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion angewendet werden (Kreatinin-Clearance <30 mL/min) (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥30 mL/min, <60 mL/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Dennoch sollte Mencord Plus bei solchen Patienten mit Vorsicht angewendet werden und eine regelmäßige Kontrolle der Serum - Kalium-, - Kreatinin- und Harnsäurespiegel wird empfohlen.

Eine mit Thiazid-Diuretika assoziierte Azotämie kann bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vorkommen. Bei fortschreitender Nierenfunktionseinschränkung muss die Therapie neu bewertet und ein Absetzen des Diuretikums erwogen werden.

Es liegen keine Erfahrungen zur Verabreichung von Mencord Plus bei Patienten kurz nach Nierentransplantation vor.

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

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

Eingeschränkte Leberfunktion:

Derzeit gibt es keine Erfahrung mit Mencord Plus bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion. Zudem können geringe Veränderungen des Flüssigkeits- und Elektrolytgleichgewichtes während der Thiazidtherapie bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder progredienter Lebererkrankung ein hepatisches Koma verursachen. Daher sollte die Verabreichung bei Patienten mit leicht bis mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht geschehen (siehe Abschnitt 4.2). Die Anwendung von Olmesartanmedoxomil ist kontraindiziert bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion, Cholestase und Gallenwegsobstruktion (siehe Abschnitte 4.3, 5.2).

Aorten- oder Mitralklappenstenose; obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie:

Wie mit 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 Mencord Plus bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Metabolische und endokrine Wirkungen:

Eine Thiazid-Therapie kann die Glucosetoleranz beeinträchtigen. Bei diabetischen Patienten können Dosisanpassungen von Insulin oder oralen Antidiabetika erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5). Ein latenter Diabetes mellitus kann während einer Thiazid-Therapie manifest werden.

Anstiege der Cholesterin- und Triglyceridspiegel sind unerwünschte Wirkungen, die im Zusammenhang mit einer Thiazid-Diuretika-Therapie bekannt sind.

Bei einigen Patienten, die eine Thiazid-Therapie erhalten, kann eine Hyperurikämie vorkommen oder eine Gicht ausgelöst werden.

Elektrolyt-Ungleichgewicht:

Wie bei jedem Patienten, der eine diuretische Therapie erhält, sollte eine regelmäßige Bestimmung der Serumelektrolyte in angemessenen Intervallen durchgeführt werden.

Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können ein Ungleichgewicht im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt (einschließlich Hypokaliämie, Hyponatriämie und hypochlorämische Alkalose) verursachen. Warnsignale eines Flüssigkeits- oder Elektrolyt-Ungleichgewichtes sind Mundtrockenheit, Durst, Schwäche, Lethargie, Benommenheit, Rastlosigkeit, 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 einer Leberzirrhose, bei Patienten mit einer schnellen Diurese, bei Patienten, die eine ungeeignete orale Zufuhr von Elektrolyten erhalten, sowie bei Patienten, die eine begleitende Therapie mit Kortikosteroiden oder ACTH erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

Im Gegensatz dazu kann aufgrund des Antagonismus am Angiotensin-II-Rezeptor (AT_{1}) durch den Bestandteil Olmesartanmedoxomil von Mencord Plus Hyperkaliämie auftreten, besonders, wenn eine eingeschränkte Nierenfunktion und/oder eine Herzinsuffizienz sowie Diabetes mellitus vorhanden sind. Eine entsprechende Kontrolle des Serumkaliumspiegels wird bei diesen Risikopatienten empfohlen. Kaliumsparende Diuretika, Kaliumergänzungspräparate oder kaliumhaltige Salzersatzpräparate und andere Arzneimittel, welche die Serumkaliumspiegel erhöhen können (z.B. Heparin), sollten vorsichtig gemeinsam mit Mencord Plus verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Es gibt keine Anzeichen dafür, dass Olmesartanmedoxomil eine Diuretika-induzierte Hyponatriämie reduzieren oder verhindern könnte. Ein Chloriddefizit ist im Allgemeinen leicht und bedarf üblicherweise keiner Behandlung.

Thiazide können die renale Kalziumausscheidung vermindern und zu einer vorübergehenden und leichten Erhöhung des Serum-Kalziums führen, ohne dass Störungen des Kalziumstoffwechsels bekannt sind. Eine Hyperkalziämie kann ein Hinweis auf einen versteckten Hyperparathyreoidismus sein. Thiazide sollten vor Durchführung eines Funktionstests der Nebenschilddrüse abgesetzt werden.

Thiazide haben gezeigt, dass sie die Magnesiumausscheidung im Urin erhöhen, was zu einer Hypomagnesiämie führen kann.

Bei ödematösen Patienten kann es an heißen Tagen zu einer Verdünnungshyponatriämie kommen.

Lithium:

Wie mit anderen Arzneimitteln, die Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und Thiazide in Kombination enthalten, wird die Kombination von Lithium und Mencord Plus nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Sprue-ähnliche Enteropathie:

In sehr seltenen Fällen wurden bei Patienten, die Olmesartan einnahmen, einige Monate bis Jahre nach Therapiebeginn schwere, chronische Diarrhöen mit erheblichem Gewichtsverlust berichtet, die möglicherweise auf eine lokale, verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion zurückzuführen sind.

Intestinale Biopsien bei diesen Patienten wiesen häufig eine Zottenatrophie auf. Falls ein Patient während der Behandlung mit Olmesartan die beschriebenen Symptome entwickelt, sind andere Ätiologien auszuschließen. Ein Abbruch der Behandlung mit Olmesartanmedoxomil ist in Betracht zu ziehen, wenn keine andere Ätiologie nachgewiesen werden kann. Falls dann die Symptome verschwinden und eine Sprue-ähnliche Enteropathie durch Biopsie nachgewiesen wird, sollte die Behandlung mit Olmesartanmedoxomil nicht wieder begonnen werden.

Ethnische Unterschiede:

Wie bei allen anderen Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten auch, ist der blutdrucksenkende Effekt von Olmesartanmedoxomil bei Patienten mit 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 Mencord Plus enthaltene Hydrochlorothiazid kann bei einem Anti-Doping Test ein positives Resultat ergeben.

Schwangerschaft:

Die Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs) sollte nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit AIIRAs 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 AIIRAs sofort abgesetzt und falls erforderlich mit einer Alternativbehandlung begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Andere:

Bei allgemeiner Arteriosklerose gibt es immer ein Risiko, dass ein übermäßiger Blutdruckabfall bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder ischämischer cerebrovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen könnte.

Bei Patienten mit oder ohne Allergie oder Bronchialasthma in der Anamnese können Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Hydrochlorothiazid vorkommen, sind jedoch wahrscheinlicher bei Patienten mit einer solchen Anamnese.

Die Verschlechterung oder der Ausbruch eines systemischen Lupus erythematodes wurde mit der Anwendung von Thiaziddiuretika berichtet.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mögliche Wechselwirkungen in Zusammenhang mit Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid:

Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel wird nicht empfohlen:

Lithium:

Bei gleichzeitiger Gabe von Lithium und Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern und selten bei Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ist ein reversibler Anstieg der Serum-Lithium-Konzentrationen und der Toxizität berichtet worden. Zudem wird die renale Clearance von Lithium durch Thiazide verringert und in der Folge kann das Risiko einer Lithiumtoxizität erhöht sein. Die Kombination von Mencord Plus 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:

Es kann zu einer Potenzierung der blutdrucksenkenden Wirkung kommen.

Nichtsteroidale Antirheumatika:

NSARs (d.h. Acetylsalicylsäure (>3 g/Tag), COX-2-Hemmer und nichtselektive NSARs) können die blutdrucksenkende Wirkung von Thiaziddiuretika und Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten reduzieren.

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

Bei gleichzeitiger Anwendung folgender Arzneimittel ist zu berücksichtigen:

Amifostin:

Es kann zu einer Potenzierung der blutdrucksenkenden Wirkung kommen.

Andere blutdrucksenkende Mittel:

Die blutdrucksenkende Wirkung von Mencord Plus kann bei gleichzeitiger Verabreichung mit anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln verstärkt werden.

Alkohol, Barbiturate, Narkotika oder Antidepressiva:

Es kann zu einer Verstärkung einer orthostatischen Hypotonie kommen.

Mögliche Wechselwirkungen in Zusammenhang mit Olmesartanmedoxomil:

Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel wird nicht empfohlen:

ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten 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-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht

(siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Arzneimittel, die den Kaliumspiegel beeinflussen:

Aufgrund der Erfahrungen mit der Anwendung anderer Arzneimittel, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, kann es zu einer Erhöhung des Serum-Kalium-Spiegels kommen, wenn gleichzeitig kaliumsparende Diuretika, Kaliumergänzungspräparate, kaliumhaltige Salzersatzpräparate oder andere Arzneimittel, die die Serum-Kalium-Spiegel erhöhen können (z.B. Heparin, ACE-Hemmer), angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn Arzneimittel, die den Kalium-Spiegel beeinflussen, in Kombination mit Mencord Plus verschrieben werden, wird eine Überwachung der Serum-Kalium-Spiegel angeraten.

Gallensäurebinder Colesevelam:

Die gleichzeitige Einnahme des gallensäurebindenden Wirkstoffes Colesevelamhydrochlorid verringert die systemische Exposition und die maximale Plasmakonzentration von Olmesartan und reduziert die Halbwertszeit. Die Einnahme von Olmesartanmedoxomil mindestens 4 Stunden vor Colesevelamhydrochlorid verminderte den Effekt der Wechselwirkung. Daher sollte eine Einnahme von Olmesartanmedoxomil im Abstand von mindestens 4 Stunden vor der Colesevelamhydrochlorid-Dosis in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Zusätzliche Information:

Nach einer Behandlung mit Antazida (Aluminiummagnesiumhydroxid) wurde eine leichte Verringerung der Bioverfügbarkeit von Olmesartan beobachtet.

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

Die gleichzeitige Verabreichung von Olmesartanmedoxomil mit Pravastatin hatte keine klinisch relevanten Wirkungen auf die Pharmakokinetik beider Komponenten bei gesunden Probanden.

Olmesartan zeigte in vitro keinen klinisch relevanten inhibitorischen Effekt auf die menschlichen Cytochrom P450-Enzyme 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4. Es hatte bei Ratten keinen oder einen minimalen Induktionseffekt auf die Cytochrom P450-Aktivität.

Es sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen Olmesartan und Arzneimitteln, die über die oben genannten Cytochrom P450-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 potenziert werden durch gleichzeitige Verabreichung von anderen Arzneimitteln, die mit einem Kaliumverlust und Hypokaliämie einhergehen (z.B. andere kaliuretische Diuretika, Laxantien, Kortikosteroide, ACTH, Amphoterizin, Carbenoxolon, Penizillin G Natrium oder Salicylsäurederivate). Daher wird gleichzeitige Verabreichung nicht empfohlen.

Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel ist mit Vorsicht durchzuführen:

Kalziumsalze:

Thiaziddiuretika können die Serum-Calcium-Spiegel aufgrund einer herabgesetzten Exkretion erhöhen. Wenn Calciumergänzungen verschrieben werden müssen, sollten die Serum-Calcium-Spiegel überwacht werden und die Calciumdosierung entsprechend angepasst werden.

Colestyramin- und Colestipol-Harze:

In Gegenwart von anionischen Austauscherharzen ist die Resorption von Hydrochlorothiazid beeinträchtigt.

Digitalisglykoside:

Eine Thiazid-induzierte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie kann das Auftreten von Digitalis-induzierten Arrhythmien begünstigen.

Arzneimittel, die durch Störungen des Serum-Kaliums beeinflusst werden:

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Mencord Plus mit Arzneimitteln, die durch Störungen des Serum-Kaliums beeinflusst werden z.B. Digitalisglykoside und Antiarrhythmika), wird ein regelmäßiges Überprüfen des Serum-Kaliums 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 i.v., Halofantrin, Mizolastin, Pentamidin, Sparfloxacin, Terfenadin, Vincamin i.v.).

Nicht-depolarisierende Skelettmuskelrelaxantien (z.B. Tubocurarin):

Die Wirkung von nicht-depolarisierenden Skelettmuskelrelaxantien kann durch Hydrochlorothiazid

verstärkt werden.
Anticholinergika (z.B. Atropin, Biperiden):
Zunahme der Bioverfügbarkeit von Diuretika des Thiazid-Typs durch eine herabgesetzte gastrointestinale Motilität und Entleerungsrate des Magens.
Antidiabetika (orale und Insulin):
Eine Thiazid-Therapie kann die Glucosetoleranz beeinflussen. Dosisanpassungen des Blutzucker senkenden Arzneimittels können erforderlich sein (siehe 4.4).
Metformin:
Metformin sollte aufgrund des Risikos einer durch ein mögliches funktionales Nierenversagen in Verbindung mit Hydrochlorothiazid verursachten Laktatazidose mit Vorsicht angewendet werden.
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 reduziert sein.
Arzneimittel, die in der Therapie von Gicht eingesetzt werden (z.B. Probenecid, Sulfinpyrazon und Allopurinol):
Eine Dosisanpassung von urikosurischen Arzneimitteln kann nötig sein, da Hydrochlorothiazid den Serumspiegel von Harnsäure anheben kann. Eine Steigerung der Dosis von Probenecid oder Sulfinpyrazon kann erforderlich sein. Die gleichzeitige Verabreichung von Thiaziddiuretika kann das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol verstärken.
Amantadin:
Thiazide können das Risiko von durch Amantadin verursachten Nebenwirkungen erhöhen.
Zytotoxische Mittel (z.B. Cyclophosphamid, Methotrexat):
Thiazide können die renale Ausscheidung von zytotoxischen Arzneimitteln reduzieren und deren myelosuppressiven Effekt verstärken.
Salicylate:
Im Fall von hohen Salicylat - Dosierungen kann Hydrochlorothiazid die toxische Wirkung von Salicylaten auf das Zentralnervensystem verstärken.
Methyldopa:
Es gab vereinzelt Berichte über das Auftreten einer hämolytischen Anämie bei gleichzeitiger Verabreichung von Hydrochlorothiazid und Methyldopa.
Cyclosporin:
Gleichzeitige Behandlung mit Cyclosporin kann das Risiko einer Hyperurikämie und von Gichtartigen Komplikationen erhöhen.
Tetrazykline:
Die gleichzeitige Verabreichung von Tetrazyklinen und Thiaziden erhöht das Risiko einer Tetrazyklin-induzierten Harnstoff-Erhöhung. Diese Wechselwirkung ist möglicherweise nicht zutreffend für Doxyzyklin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.3):
Unter Anbetracht der Einzelkomponenten dieses Kombinationsproduktes in Bezug auf eine Schwangerschaft, wird Mencord Plus während des ersten Schwangerschaftstrimesters nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Mencord Plus im zweiten und dritten Trimester der Schwangerschaft ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs):
Die Anwendung von AIIRAs während des ersten Schwangerschaftstrimesters wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von AIIRAs im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Epidemiologische Hinweise zum teratogenen Risiko nach Einnahme von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters lassen keine abschließende Beurteilung zu; ein geringer Anstieg des Risikos kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Solange keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko von AIIRAs vorliegen, ist ein ähnliches Risiko auch für diese Substanzklasse anzunehmen. Abgesehen von Fällen, in denen eine Therapie mit AIIRAs als unumgänglich angesehen wird, sollten Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, auf eine alternative antihypertensive Therapie umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft aufweist. Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit AIIRAs sofort abgesetzt und, falls nötig, eine alternative Therapie begonnen werden.
Es ist bekannt, dass die Therapie mit AIIRAs im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester fetotoxisch wirkt (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, Verlangsamung der Schädel-Ossifikation) und beim Neugeborenen toxische Wirkungen (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) auslösen kann. (siehe auch Abschnitt 5.3)

Im Falle einer Einnahme von AIIRAs ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschallkontrollen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.
Säuglinge, deren Mütter AIIRAs eingenommen haben, müssen engmaschig im Hinblick auf Hypotonie überwacht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

Hydrochlorothiazid:

Es gibt nur unzureichende Erfahrung mit Hydrochlorothiazid während der Schwangerschaft, speziell während des ersten Trimesters. Tierexperimentelle Studien sind unzureichend.
Hydrochlorothiazid passiert die Plazenta. Basierend auf dem pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann seine Verwendung während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters die feto-plazentare Durchblutung beeinträchtigen und als Folge beim Fötus und Säugling Effekte wie Ikterus, Störung des Elektrolytgleichgewichtes und Thrombozytopenie hervorrufen.
Hydrochlorothiazid sollte nicht bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder Präeklampsie aufgrund des Risikos eines reduzierten Plasmavolumens und einer plazentalen Hypoperfusion verwendet werden, da es keinen positiven Effekt auf den Krankheitsverlauf hat.
Hydrochlorothiazid sollte nicht bei Schwangeren mit essenzieller Hypertonie verwendet werden, außer in seltenen Fällen, in denen keine andere Behandlung angewendet werden könnte.

Stillzeit:

Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs):

Da es keine Information über die Verwendung von Mencord Plus während der Stillzeit gibt, wird Mencord Plus nicht empfohlen:eine alternative Behandlungen mit einem besser etablierten Sicherheitsprofil während der Stillzeit sind zu bevorzugen; speziell dann, wenn es sich bei dem gestillten Kind um ein Neu- oder Frühgeborenes handelt.

Hydrochlorothiazid:

Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Thiazid-Diuretika, angewandt in hohen Dosen, zur intensiven Diurese,können die Laktation hemmen.
Die Anwendung von Mencord Plus während der Stillzeit wird nicht empfohlen.
Wenn Mencord Plus während der Stillzeit angewandt wird, sollte die Dosis so niedrig wie möglich sein.

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

Mencord Plus hat wenig oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Schwindel oder Müdigkeit können mitunter bei Patienten auftreten, die Antihypertensiva einnehmen, was die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen kann.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während der Behandlung mit Mencord Plus sind Kopfschmerzen (2,9%), Schwindel (1,9%) und Müdigkeit (1,0%).
Hydrochlorothiazid kann einen Flüssigkeitsverlust verursachen oder verstärken, welcher zu Störungen im Elektrolythaushalt führen kann (siehe Abschnitt 4.4).
In klinischen Studien, in denen 1155 Patienten mit Kombinationen von Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid in Dosierungen von 20/12,5 mg oder 20/25 mg und 466 Patienten mit Placebo bis zu 21 Monate lang behandelt wurden, war die Gesamthäufigkeit von Nebenwirkungen bei der Kombinationstherapie mit Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid ähnlich jener von Placebo. Abbrüche als Folge von Nebenwirkungen waren für Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid 20/12,5 mg – 20/25 mg (2%) und Placebo (3%) ebenfalls ähnlich. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen bei Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid in Relation zu Placebo scheint allgemein keinen Zusammenhang mit dem Alter (<65 Jahre versus ≥65 Jahre), Geschlecht oder der Rasse zu haben, obwohl die Häufigkeit von Schwindel bei Patienten ≥75 Jahren leicht erhöht war.
Zusätzlich wurde die Sicherheit von Mencord Plus als Hochdosiskombination in klinischen Studien mit 3.709 Patienten untersucht, die Olmesartanmedoxomil in Kombination mit Hydrochlorothiazid in den Dosierungen 40 mg/12,5 mg und 40 mg/25 mg erhielten.
Nebenwirkungen von Mencord Plus aus klinischen Studien, Sicherheitsstudien nach Markteinführung und Spontanberichten sind in der folgenden Tabelle weiter unten zusammengefasst, sowie die Nebenwirkungen der einzelnen Komponenten Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid, basierend auf dem bekannten Sicherheitsprofil dieser Substanzen.
Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden 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 </1.000), sehr selten (<1/10.000).

MedDRA Systemorganklasse	***Nebenwirkungen***	***Häufigkeit***		
		Mencord Plus	***Olmesartan***	***HCT***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sialadenitis			Selten

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Aplastische Anämie			Selten
	Knochenmarksdepression			Selten
	hämolytische Anämie			Selten
	Leukopenie			Selten
	Neutropenie/ Agranulozytose			Selten
	Thrombocytopenia		Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktische Reaktionen		Gelegentlich	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie			Gelegentlich
	Glukosurie			Häufig
	Hyperkalziämie			Häufig
	Hypercholesterinämie	Gelegentlich		Sehr häufig
	Hyperglykämie			Häufig
	Hyperkaliämie		Selten	
	Hypertriglyzeridämie	Gelegentlich	Häufig	Sehr häufig
	Hyperurikämie	Gelegentlich	Häufig	Sehr häufig
	Hypochlorämie			Häufig
	Hypochlorämische Alkalose			Sehr selten
	Hypokaliämie			Häufig
	Hypomagnesiämie			Häufig
	Hyponatriämie			Häufig
	Hyperamylasiämie			Häufig
Psychiatrische Erkrankungen	Apathie			Selten
	Depression			Selten
	Unruhe			Selten
	Schlafstörungen			Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Verwirrtheitszustände			Häufig
	Konvulsionen			Selten
	Bewusstseinsstörungen (wie Bewusstseinsverlust)	Selten		
	Schwindel/Benommenheit	Häufig	Häufig	Häufig
	Kopfschmerzen	Häufig	Häufig	Selten
	Appetitverlust			Gelegentlich
	Parästhesie			Selten
	Lageschwindel	Gelegentlich		
	Schläfrigkeit	Gelegentlich		
	Synkope	Gelegentlich		
Augenerkrankungen	verminderte Bildung von Tränenflüssigkeit			Selten
	vorübergehendes verschwommenes Sehen			Selten
	Verschlechterung einer bestehenden Myopie			Gelegentlich
	Xanthopsie			Selten
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo	Gelegentlich	Gelegentlich	Selten
Herzerkrankungen	Angina pectoris		Gelegentlich	
	Herzrhythmusstörungen			Selten
	Palpitationen	Gelegentlich		
Gefäßerkrankungen	Embolie			Selten
	Hypotonie	Gelegentlich	Selten	
	Nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitis)			Selten
	Orthostatische Hypotonie	Gelegentlich		Gelegentlich
	Thrombose			Selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums	Bronchitis		Häufig	
	Husten	Gelegentlich	Häufig	
	Dyspnoe			Selten

und Mediastinums	Interstitielle Pneumonie			Selten
	Pharyngitis		Häufig	
	Lungenödem			Selten
	Atemnot			Gelegentlich
	Rhinitis		Häufig	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerzen	Gelegentlich	Häufig	Häufig
	Konstipation			Häufig
	Diarrhoe	Gelegentlich	Häufig	Häufig
	Dyspepsie	Gelegentlich	Häufig	
	Gastritis			Häufig
	Gastroenteritis		Häufig	
	Blähungen			Häufig
	Übelkeit	Gelegentlich	Häufig	Häufig
	Pankreatitis			Selten
	Paralytischer Ileus			Sehr selten
	Erbrechen	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig
	Sprue-ähnliche Enteropathie (siehe Abschnitt 4.4)		Sehr selten	
Leber- und Gallenerkrankungen	Akute Cholezystitis			Selten
	Gelbsucht (intrahepatischer cholestatischer Ikterus)			Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Allergische Dermatitis		Gelegentlich	
	Anaphylaktische Hautreaktionen			Selten
	Angioneurotisches Ödem	Selten	Selten	
	Kutane Lupus erythematodes-artige Reaktionen			Selten
	Ekzem	Gelegentlich		
	Erythem			Gelegentlich
	Exanthem		Gelegentlich	
	Photosensibilitätsreaktionen			Gelegentlich
	Pruritus		Gelegentlich	Gelegentlich
	Purpura			Gelegentlich
	Ausschlag	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
	Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes			Selten
	Toxische epiderme Nekrolyse			Selten
	Urtikaria	Selten	Gelegentlich	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie	Gelegentlich		
	Arthritis		Häufig	
	Rückenschmerzen	Gelegentlich	Häufig	
	Muskelspasmen	Gelegentlich	Selten	
	Muskelschwäche			Selten
	Myalgie	Gelegentlich	Gelegentlich	
	Schmerzen in einer Extremität	Gelegentlich		
	Parese			Selten
	Skelettschmerzen		Häufig	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Akutes Nierenversagen	Selten	Selten	
	Hämaturie	Gelegentlich	Häufig	
	Interstitielle Nephritis			Selten
	Niereninsuffizienz		Selten	
	Nierenfunktionsstörungen			Selten
	Harnwegsinfekt		Häufig	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Erektile Dysfunktion	Gelegentlich		Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und	Asthenie	Häufig	Gelegentlich	
	Schmerzen im Brustkorb	Häufig	Häufig	

Beschwerden am Verabreichungsort	Gesichtsödeme		Gelegentlich	
	Müdigkeit	Häufig	Häufig	
	Fieber			Selten
	Grippeähnliche Symptome		Häufig	
	Lethargie		Selten	
	Unwohlsein	Selten	Gelegentlich	
	Schmerzen		Häufig	
	Periphere Ödeme	Häufig	Häufig	
	Schwäche	Gelegentlich		
Untersuchungen	Alanin-Aminotransferase erhöht	Gelegentlich		
	Aspartat-Aminotransferase erhöht	Gelegentlich		
	Serum-Kalzium-Spiegel erhöht	Gelegentlich		
	Serum-Creatinin-Spiegel erhöht	Gelegentlich	Selten	Häufig
	Serum-Creatinin-Phosphokinase-Spiegel erhöht		Häufig	
	Serum-Glukose-Spiegel erhöht	Gelegentlich		
	Serum-Häematokrit erniedrigt	Selten		
	Serum-Hämoglobin erniedrigt	Selten		
	Blutfette erhöht	Gelegentlich		
	Serum-Kalium-Spiegel erniedrigt	Gelegentlich		
	Serum-Kalium-Spiegel erhöht	Gelegentlich		
	Blut-Harnstoff-Spiegel erhöht	Gelegentlich	Häufig	Häufig
	Blut-Harnstoff-Stickstoff erhöht	Selten		
	Blut-Harnsäure-Spiegel erhöht	Selten		
	Gamma-Glutamyl- Transferase erhöht	Gelegentlich		
	Leberenzyme erhöht		Häufig	

Einzelfälle von Rhabdomyolyse wurden in zeitlichem Zusammenhang mit der Einnahme von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten berichtet.

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 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

Es ist keine spezifische Information über die Wirkungen oder die Behandlung von Mencord Plus zur Überdosierung vorhanden. Der Patient sollte sorgfältig überwacht werden und die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend erfolgen. Das Vorgehen hängt von der Zeit, die seit der Einnahme vergangen ist, und von der Schwere der Symptome ab. Vorgeschlagene Maßnahmen beinhalten ein Herbeiführen von Erbrechen und/oder eine Magenspülung. Aktivkohle kann bei der Behandlung der Überdosierung zweckmäßig sein. Serumelektrolyte und Kreatinin sollten ständig überwacht werden. Beim Auftreten einer Hypotonie sollte der Patient in Rückenlage gebracht werden und rasch einen Salz- und Volumenersatz erhalten.
Als wahrscheinlichste Manifestation einer Überdosierung mit Olmesartanmedoxomil wird das Auftreten einer Hypotonie und Tachykardie erwartet; Bradykardie kann ebenfalls auftreten. Eine Überdosierung mit Hydrochlorothiazid ist aufgrund einer ausgeprägten Diurese mit einem Elektrolytmangel (Hypokaliämie, Hypochlorämie) und einer Dehydrierung verbunden. Die häufigsten Anzeichen und Symptome einer Überdosierung sind Nausea und Somnolenz. Hypokaliämie kann sich in Muskelspasmen äußern und/oder Herzrhythmusstörungen verstärken, die im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Anwendung von Digitalisglykosiden oder bestimmten antiarrhythmischen Arzneimitteln stehen.
Es gibt keine Angaben bezüglich der Dialysierbarkeit von Olmesartan oder Hydrochlorothiazid.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Angiotensin-II-Antagonisten und Diuretika, ATC-Code: C09D A 08.

Wirkmechanismus/Pharmakodynamische Wirkungen

Mencord Plus ist eine Kombination eines Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, Olmesartanmedoxomil, mit einem Thiaziddiuretikum, Hydrochlorothiazid. Die Kombination dieser Bestandteile besitzt eine additive antihypertensive Wirkung, wobei der Blutdruck in einem höheren Ausmaß als durch eine der beiden Einzelkomponenten gesenkt wird.
Eine 1mal tägliche Gabe von Mencord Plus erzielt eine wirksame und gleichmäßige Senkung des Blutdrucks über das 24-stündige Dosierungsintervall.
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 Wirkung von Angiotensin-II beinhaltet Vasokonstriktion, Stimulierung der Synthese und Freisetzung von Aldosteron, Stimulierung des Herzens und renale Rückresorption von Natrium. Olmesartan blockiert die vasokonstriktorischen und Aldosteron-sezernierenden Wirkungen von Angiotensin-II, indem es dessen Bindung an den AT_1-Rezeptor in Geweben, einschließlich der glatten Gefäßmuskulatur und der Nebenniere blockiert. Die Wirkung von Olmesartan ist unabhängig vom Ursprung oder Syntheseweg von 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-Konzentration.
Bei Hypertonie bewirkt Olmesartanmedoxomil eine dosisabhängige, lang 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 1-mal tägliche Gabe von Olmesartanmedoxomil erzielt eine wirksame und gleichmäßige Senkung des Blutdrucks über das 24-stündige Dosierungsintervall. Die Einmalgabe führte zu einer ähnlichen Blutdrucksenkung wie die gleiche tägliche Gesamtdosis verteilt auf 2 Einzelgaben.
Bei kontinuierlicher Behandlung 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.
In der ROADMAP-Studie (Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention Study) wurde bei 4447 Patienten mit Typ-2-Diabetes, Normoalbuminurie und mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor untersucht, ob die Behandlung mit Olmesartan das Auftreten einer Mikroalbuminurie verzögern kann.
Während der medianen Beobachtungsdauer von 3,2 Jahren erhielten die Patienten entweder Olmesartan oder Placebo zusätzlich zu anderen Antihypertensiva, mit Ausnahme von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten.
Für den primären Endpunkt zeigte die Studie zugunsten von Olmesartan eine signifikante Risikoreduktion für die Zeit bis zum Auftreten einer Mikroalbuminurie. Nach Adjustierung der Blutdruckunterschiede war diese Risikoreduktion nicht mehr statistisch signifikant. 8,2% (178 von 2160) der Patienten in der Olmesartan-Gruppe und 9,8% (210 von 2139) der Patienten in der Placebo-Gruppe entwickelten eine Mikroalbuminurie.
Bei den sekundären Endpunkten 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 Behandlung mit Placebo (15 Patienten (0,7%) vs. 3 Patienten (0,1%)), trotz vergleichbarer Raten für nicht-tödlichen Schlaganfall (14 Patienten (0,6%) vs. 8 Patienten (0,4%)), nicht-tödlichen Myokardinfarkt (17 Patienten (0,8%) vs. 26 (1,2%)) und nicht-kardiovaskulärer Mortalität (11 Patienten (0,5%) vs. 12 Patienten (0,5%)). Die Gesamtmortalität unter Olmesartan war numerisch erhöht (26 Patienten (1,2%) vs. 15 Patienten (0,7%)), was vor allem durch eine höhere Anzahl an tödlichen kardiovaskulären Ereignissen bedingt ist.
In der ORIENT-Studie (Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial) wurden die Effekte von Olmesartan auf renale und kardiovaskuläre Ereignisse bei 577 randomisierten japanischen und chinesischen Typ-2-Diabetikern mit manifester Nephropathie untersucht. Während einer medianen Beobachtungsdauer von 3,1 Jahren erhielten die Patienten entweder Olmesartan oder Placebo zusätzlich zu anderen Antihypertensiva, einschließlich ACE-Hemmern.
Der primäre kombinierte Endpunkt (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten der Verdoppelung von Serum-Kreatinin, terminaler Niereninsuffizienz, Tod jeglicher Ursache) trat bei 116 Patienten der Olmesartan-

Gruppe (41,1%) und bei 129 Patienten (45,4%) der Placebo-Gruppe (HR: 0,97 (95% CI 0,75 bis 1,24); p-Wert 0.791) auf.
Der kombinierte sekundäre kardiovaskuläre Endpunkt trat bei 40 mit Olmesartan behandelten Patienten (14,2%) und 53 mit Placebo behandelten Patienten (18,7%) auf. Dieser kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt umfasste kardiovaskulären Tod bei 10 (3,5%) Patienten unter Olmesartan vs. 3 (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%).
Hydrochlorothiazid ist ein Thiaziddiuretikum. Der Mechanismus der blutdrucksenkenden Wirkung von Thiaziddiuretika ist nicht völlig bekannt. Thiazide beeinflussen den renalen tubulären Mechanismus der Elektrolyt-Rückresorption, wobei die Ausscheidung von Natrium und Chlorid in etwa gleichem Ausmaß erhöht wird. Die diuretische Wirkung von Hydrochlorothiazid führt zu einer Reduktion des Plasmavolumens, zu einer Steigerung der Plasma-Renin-Aktivität und der Aldosteronsekretion mit anschließender Steigerung des Kalium- und Bikarbonat-Verlustes im Urin und einer Abnahme des Serum-Kaliums. Die Renin-Aldosteron-Verbindung wird durch Angiotensin-II vermittelt. Daher trägt die gemeinsame Verabreichung eines Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten zu einer Umkehrung des durch Thiaziddiuretika verursachten Kaliumverlustes bei. Der Beginn der Diurese erfolgt etwa 2 Stunden nach der Hydrochlorothiazid-Verabreichung, und etwa 4 Stunden nach der Verabreichung kommt es zur maximalen Wirkung, wobei die Wirkung für ungefähr 6-12 Stunden anhält.
Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die Langzeitbehandlung mit Hydrochlorothiazid Monotherapie das Risiko kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität senkt.
Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Die Kombination von Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid führt zu einer additiven Reduktion des Blutdrucks, der im Allgemeinen mit der Dosis jeder Komponente ansteigt. In gepoolten Placebo-kontrollierten Studien führte die Verabreichung von Kombinationen mit Olmesartanmedoxomil/ Hydrochlorothiazid in Dosierungen von 20/12,5 mg und 20/25 mg zu mittleren Placebo-subtrahierten Reduktionen des systolischen/diastolischen Blutdrucks von 12/7 mm Hg bzw. 16/9 mm Hg. Alter und Geschlecht hatten keinen klinisch relevanten Effekt auf das Ansprechen der Behandlung mit der Kombinationstherapie Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid.
Die Verabreichung von 12,5 mg und 25 mg Hydrochlorothiazid an Patienten, die mit einer Monotherapie von 20 mg Olmesartanmedoxomil unzureichend kontrolliert wurden, führte zu einer zusätzlichen Reduktion des systolischen/diastolischen 24-Stunden-Blutdrucks, gemessen in Form von ambulanter Blutdrucküberwachung, um 7/5 mm Hg bzw. um 12/7 mm Hg im Vergleich zu den Ausgangswerten der Olmesartanmedoxomil-Monotherapie. Die auf konventionelle Art gemessenen zusätzlichen mittleren systolischen/diastolischen Blutdruckreduktionen im Vergleich mit den Ausgangswerten betrugen 11/10 mm Hg bzw. 15/11 mm Hg.
Die Wirksamkeit der Kombinationstherapie Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid wurde über lange Zeit (1 Jahr) aufrechterhalten. Das Absetzen der Olmesartanmedoxomil-Therapie, mit oder ohne begleitende Hydrochlorothiazid-Therapie, führte zu keiner Rebound-Hypertonie.
Die Wirkungen der fixen Dosiskombination von Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid auf Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität ist derzeit noch unbekannt.
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 mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.
Die „ONTARGET"–Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D"-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.
Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.
Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten 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 Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat.

Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Olmesartanmedoxomil:

Olmesartanmedoxomil ist ein Prodrug. Während der Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt wird es durch Esterasen in der Darmmukosa und im Pfortaderblut schnell in den pharmakologisch aktiven Metaboliten Olmesartan umgewandelt.

Es wurde kein intaktes Olmesartanmedoxomil oder die intakte Medoxomil-Seitenkette im Plasma oder den Ausscheidungen 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 von Olmesartanmedoxomil erreicht, und die Olmesartan - Plasmakonzentrationen steigen fast linear mit Erhöhung der oralen Einzeldosen bis zu etwa 80 mg.

Nahrung hatte eine minimale Wirkung auf die Bioverfügbarkeit von Olmesartan. Daher kann Olmesartanmedoxomil mit und auch ohne Nahrung verabreicht werden.

Klinisch relevante geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakokinetik von Olmesartan wurden nicht beobachtet.

Olmesartan wird stark an Plasmaprotein (99,7%) gebunden, aber das Potenzial für klinisch signifikante verdrängungsvermittelte Wechselwirkungen zwischen Olmesartanmedoxomil und anderen stark gebundenen gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln ist niedrig (was auch durch das Fehlen einer klinisch signifikanten Wechselwirkung zwischen Olmesartanmedoxomil und Warfarin bestätigt wird). Die Bindung von Olmesartan an Blutzellen ist unwesentlich. 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.

Biotransformation und Elimination

Olmesartanmedoxomil:

Die Gesamtplasmaclearance lag im Allgemeinen bei 1,3 l/h (CV, 19%) und war verglichen mit der Leberdurchblutung (ca. 90 l/h) relativ niedrig. Nach Gabe 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 wiedergefundenen 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 wiedergefundene Radioaktivität wurde als Olmesartan identifiziert. Es wurde kein weiterer bedeutender Metabolit nachgewiesen. Die enterohepatische Rückresorption von Olmesartan ist minimal. Da ein großer Anteil von Olmesartan über die Gallenwege 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 beim Menschen nicht metabolisiert und wird fast zur Gänze als unveränderter Wirkstoff im Urin ausgeschieden. Etwa 60% der oralen Dosis werden innerhalb von 48 Stunden als unveränderter Wirkstoff ausgeschieden. Die renale Clearance liegt bei etwa 250-300 ml/min. Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Hydrochlorothiazid beträgt 10 – 15 Stunden.

Mencord Plus:

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

Pharmakokinetik bei besonderen Populationen

Ältere Patienten (65 Jahre und darüber):

Bei Hochdruckpatienten war die AUC im Steady State bei älteren Patienten (65 – 75 Jahre) im

Vergleich zu einer jüngeren Gruppe um ca. 35% erhöht und bei sehr alten Patienten (≥75 Jahre) um ca. 44% (siehe Abschnitt 4.2).
Beschränkte Daten lassen den Schluss zu, dass die systemische Clearance von Hydrochlorothiazid bei gesunden und hypertensiven älteren Patienten im Vergleich zu jungen gesunden Freiwilligen vermindert ist.

Einschränkung der Nierenfunktion:

Bei Patienten mit leichter, mäßiger 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, 4.4).
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 ähnlich. Es liegt keine Untersuchung zu Olmesartanmedoxomil bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion vor (siehe Abschnitte 4.2, 4.4).
Die Pharmakokinetik von Hydrochlorothiazid wird durch eingeschränkte Leberfunktion nicht signifikant beeinflusst.

Arzneimittelwechselwirkungen

Gallensäurebinder Colesevelam:

Die gleichzeitige Einnahme von 40 mg Olmesartanmedoxomil und 3750 mg Colesevelamhydrochlorid führte bei gesunden Probanden für Olmesartan zu einer Reduktion der Cmax-Werte um 28 % und der AUC-Werte um 39 %. Geringere Effekte, eine Reduktion um 4 % der Cmax-Werte und 15 % der AUC-Werte, wurden beobachtet, wenn Olmesartanmedoxomil 4 Stunden vor Colesevelamhydrochlorid eingenommen wurde. Die Eliminationshalbwertszeit von Olmesartan war um 50 - 52 % reduziert, unabhängig davon, ob es gleichzeitig oder 4 Stunden vor Colesevelamhydrochlorid eingenommen wurde (siehe Abschnitt 4.5).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das toxische Potential von Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid-Kombinationen wurde im Zuge von oralen Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung an Ratten und Hunden über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten untersucht. Wie bei jeder der Einzelsubstanzen und auch bei anderen Arzneimitteln dieser Klasse war das hauptsächliche toxikologische Zielorgan der Kombination die Niere. Die Kombination Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid führte zu funktionelle Nierenveränderungen (Anstiege von Harnstoff und Kreatinin im Serum). Hohe Dosierungen verursachten tubuläre Degeneration und Regeneration der Nieren von Ratten und Hunden, möglicherweise über eine Veränderung der renalen Hämodynamik (herabgesetzte Nierendurchblutung verursacht durch eine Hypotonie mit einer tubulären Hypoxie und tubulären Zelldegeneration). Zudem verursachte die Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid-Kombination eine Abnahme roter Blutzell-Parameter (Erythrozyten, Hämoglobin und Hämatokrit) und eine Abnahme des Herzgewichts bei Ratten.
Diese Wirkungen wurden auch bei anderen AT_1-Rezeptor-Antagonisten und ACE-Hemmern beobachtet und scheinen durch die pharmakologischen Wirkungen hoher Dosen von Olmesartanmedoxomil hervorgerufen worden und für Menschen in den empfohlenen therapeutischen Dosierungen nicht relevant zu sein.
Genotoxische Untersuchungen mit den Einzelkomponenten und der Kombination aus Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid haben keine Anzeichen für eine klinisch relevante genotoxische Aktivität ergeben.
Das karzinogene Potential der Kombination von Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid wurde nicht untersucht, da es keine Anzeichen relevanter karzinogener Wirkungen der beiden Einzelkomponenten in der klinischen Praxis gab.
Es gab keine Anzeichen einer teratogenen Wirkung bei Mäusen und Ratten, die mit Olmesartanmedoxomil/ Hydrochlorothiazid-Kombinationen behandelt wurden. Wie bei dieser Klasse von Arzneimitteln zu erwarten, wurde eine fetale Toxizität bei Ratten beobachtet, die durch ein signifikant reduziertes Körpergewicht der Föten zutage trat, wenn eine Behandlung mit

Olmesartanmedoxomil/ Hydrochlorothiazid-Kombinationen während der Trächtigkeit erfolgte (siehe Abschnitte 4.3, 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose
Hydroxypropylcellulose
Magnesiumstearat

Film-Überzug

Talkum
Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)oxid gelb (E 172)
Eisen(III)oxid rot (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Beschichteter Polyamid/Aluminium/Polyvinylchlorid/Aluminiumblister.
Packungen mit 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 und 10 x 28 Filmtabletten.
Perforierte Blister zur Abgabe von Einzeldosen in Packungen mit 10, 50 und 500 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

Menarini International Operations Luxembourg S.A., 1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg, Luxemburg

8. Zulassungsnummer

1–26161

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

30. November 2005 / 7. Juni 2011

10. Stand der Information

Dezember 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.