SEVIKAR HCT 40 mg/5 mg/25 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil, 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 25 mg Hydrochlorothiazid.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

SEVIKAR HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten:
Hellorange, runde Filmtabletten (8 mm) mit einseitiger Prägung “C51”.

SEVIKAR HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten:
Hellgelbe, runde Filmtabletten (9,5 mm) mit einseitiger Prägung “C53”.

SEVIKAR HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg Filmtabletten:
Gräulich-rote, runde Filmtabletten (9,5 mm) mit einseitiger Prägung “C55”.

SEVIKAR HCT 40 mg/5 mg/25 mg Filmtabletten:
Hellgelbe, ovale Filmtabletten (15 x 7 mm) mit einseitiger Prägung “C54”.

SEVIKAR HCT 40 mg/10 mg/25 mg Filmtabletten:
Gräulich-rote, ovale Filmtabletten (15 x 7 mm) mit einseitiger Prägung “C57”.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essenziellen Hypertonie.

Zusatztherapie
SEVIKAR HCT ist indiziert bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit einer Kombination von Olmesartanmedoxomil und Amlodipin, eingenommen in Form einer Zweierkombination, nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Substitutionstherapie
SEVIKAR HCT ist indiziert zur Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit einer Kombination von Olmesartanmedoxomil, Amlodipin und Hydrochlorothiazid, eingenommen in Form einer Zweierkombination (Olmesartanmedoxomil und Amlodipin oder Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid) und eines Monopräparates (Hydrochlorothiazid oder Amlodipin), ausreichend kontrolliert wird.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene
Die empfohlene Dosierung von SEVIKAR HCT beträgt 1 Tablette täglich.

Zusatztherapie
SEVIKAR HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit 20 mg Olmesartanmedoxomil und 5 mg Amlodipin, eingenommen als Zweierkombination, nicht ausreichend kontrolliert werden kann.
SEVIKAR HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit 40 mg Olmesartanmedoxomil und 5 mg Amlodipin, eingenommen als Zweierkombination, oder mit SEVIKAR HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg nicht ausreichend kontrolliert werden kann.
SEVIKAR HCT 40 mg/5 mg/25 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit SEVIKAR HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg nicht ausreichend kontrolliert werden kann.
SEVIKAR HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit 40 mg Olmesartanmedoxomil und 10 mg Amlodipin, eingenommen als Zweierkombination, oder mit SEVIKAR HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg nicht ausreichend kontrolliert werden kann.
SEVIKAR HCT 40 mg/10 mg/25 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit SEVIKAR HCT 40 mg/10 mg/ 12,5 mg oder mit SEVIKAR HCT 40 mg/ 5 mg/25 mg nicht ausreichend kontrolliert werden kann.
Eine stufenweise Titration der Dosis der Einzelkomponenten wird vor dem Wechsel zur Dreierkombination empfohlen. Wenn klinisch vertretbar, kann ein direkter Wechsel von der Zweierkombination zur Dreierkombination erwogen werden.

Substitutionstherapie
Patienten, deren Blutdruck mit gleichbleibenden Dosen von Olmesartanmedoxomil, Amlodipin und Hydrochlorothiazid eingestellt ist, die zur gleichen Zeit in Form einer Zweierkombination (Olmesartanmedoxomil und Amlodipin oder Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid= und eines Monopräparates (Hydrochlorothiazid oder Amlodipin) eingenommen werden, können auf SEVIKAR HCT mit den entsprechenden Dosen der einzelnen Komponenten umgestellt werden.
Die maximal empfohlene Tagesdosis von SEVIKAR HCT beträgt 40 mg/10 mg/25 mg.

Ältere Menschen (65 Jahre oder älter)
Vorsicht ist bei älteren Menschen geboten, insbesondere bei der maximalen Tagesdosis von SEVIKAR HCT 40 mg/ 10 mg/25 mg. Der Blutdruck sollte hier häufiger kontrolliert werden.
Eine Dosiserhöhung sollte bei älteren Menschen mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2)

Über die Behandlung von Patienten über 75 Jahre mit SEVIKAR HCT liegen nur sehr begrenzt Daten vor. Äußerste Vorsicht, einschließlich einer häufigeren Kontrolle des Blutdrucks, wird empfohlen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 - 60 ml/min) beträgt die maximale Dosis SEVIKAR HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg, da bei dieser Patientengruppe nur begrenzte Erfahrungen mit einer Dosierung von 40 mg Olmesartanmedoxomil vorliegen.

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Überwachung der Serum-Kalium- und Serum-Kreatinin-Spiegel angeraten.

SEVIKAR HCT ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion sollte SEVIKAR HCT mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Bei mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte die maximale Tagesdosis von SEVIKAR HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg nicht überschritten werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist eine engmaschige Überwachung des Blutdrucks und der Nierenfunktion angeraten.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Halbwertszeit von Amlodipin, wie jene von allen Calciumkanalblockern, erhöht. Da keine Dosierungsempfehlungen festgelegt wurden, sollte SEVIKAR HCT bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Bei stark eingeschränkter Leberfunktion wurde die Pharmakokinetik von Amlodipin nicht untersucht. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte mit der niedrigsten Amlodipin-Dosis begonnen und langsam titriert werden.

Die Anwendung von SEVIKAR HCT bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2) sowie bei Cholestase oder Gallenwegsobstruktionen (siehe Abschnitt 4.3) ist kontraindiziert.

Kinder und Jugendliche

SEVIKAR HCT wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen, da keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen.

Art der Anwendung:

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

SEVIKAR HCT kann mit oder ohne Mahlzeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Dihydropyridinderivate oder gegen andere Sulfonamid-Derivate (da Hydrochlorothiazid ein Sulfonamid-Derivat ist) oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Stark eingeschränkte Nierenfunktion (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2)
- Therapieresistente Hypokaliämie, Hyperkalzämie, Hyponatriämie und symptomatische Hyperurikämie
- Stark eingeschränkte Leberfunktion, Cholestase und Gallenwegsobstruktionen (siehe Abschnitt 5.2)
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)

Die gleichzeitige Anwendung von SEVIKAR HCT 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).

SEVIKAR HCT ist, aufgrund des enthaltenen Amlodipins, auch kontraindiziert bei Patienten mit:

- Schock (inklusive kardiogenem Schock)
- Schwerer Hypotonie
- Linksventrikulärer Abflussbehinderung (z.B. hochgradige Aortenstenose)
- Hämodynamisch instabiler Herzinsuffizienz nach einem akuten Myokardinfarkt

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit Volumenmangel oder Natriummangel:

Eine 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. Es wird empfohlen, einen Volumen- und/oder Natriummangel vor Anwendung von SEVIKAR HCT zu korrigieren oder bei Behandlungsbeginn eine engmaschige medizinische Überwachung vorzunehmen.

Andere Zustände 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 zugrundeliegender Nierenerkrankung, einschließlich Nierenarterienstenose), wurde eine Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die dieses System beeinflussen, mit akuter Hypotonie, Azotämie, Oligurie oder in seltenen Fällen einem akuten Nierenversagen in Zusammenhang gebracht.

Renovaskuläre Hypertonie:

Werden Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose der Nierenarterie bei Einzelniere mit Arzneimitteln behandelt, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, besteht ein erhöhtes

Risiko einer schweren Hypotonie und einer Niereninsuffizienz.

Eingeschränkte Nierenfunktion und Nierentransplantation:

Wird SEVIKAR HCT bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angewendet, wird eine regelmäßige Kontrolle der Serum-Kalium- und Serum-Kreatinin-Spiegel empfohlen.

Die Anwendung von SEVIKAR HCT bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/ min) ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Eine mit Thiazid-Diuretika in Zusammenhang stehende Azotämie kann bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion auftreten.

Bei einem offensichtlichen Fortschreiten der Niereninsuffizienz ist eine sorgfältige Neubewertung der Therapie erforderlich, und ein Absetzen der Diuretika-Therapie sollte in Erwägung gezogen werden.

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von SEVIKAR HCT bei Patienten vor, die kürzlich eine Nierentransplantation erhalten haben, oder bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (d. h. Kreatinin-Clearance <12 ml/min).

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:

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Exposition gegenüber Amlodipin und Olmesartanmedoxomil erhöht (siehe Abschnitt 5.2).

Darüber hinaus können bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder fortgeschrittener Lebererkrankung geringfügige Änderungen des Flüssigkeitshaushaltes und Elektrolytgleichgewichts während der Behandlung mit Thiazid-Diuretika zu einem Coma hepaticum führen.

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte SEVIKAR HCT mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte die Olmesartanmedoxomil-Dosis 20 mg nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte die Therapie mit Amlodipin am unteren Ende des Dosierungsbereichs begonnen werden. Sowohl bei Therapiebeginn als auch bei einer Dosiserhöhung sollte mit Vorsicht vorgegangen werden.

Die Anwendung von SEVIKAR HCT bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion, Cholestase oder Gallenwegsobstruktion ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Aorten- oder Mitralklappenstenose; obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie:

Bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose oder obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie ist aufgrund des in SEVIKAR HCT enthaltenen Amlodipins, wie auch bei allen anderen Vasodilatatoren, besondere Vorsicht angezeigt.

Primärer Aldosteronismus:

Patienten mit primärem Aldosteronismus sprechen im Allgemeinen nicht auf Antihypertensiva an, deren Wirkung auf der Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems beruht. Daher wird die Anwendung von SEVIKAR HCT bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Metabolische und endokrine Effekte:

Die Behandlung mit einem Thiazid-Diuretikum kann die Glukosetoleranz beeinträchtigen. Bei Diabetes-Patienten kann eine Dosisanpassung 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 in Verbindung gebracht werden.

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 in geeigneten Abständen die Serum-Elektrolyte bestimmt werden.

Thiazide, Hydrochlorothiazid eingeschlossen, können eine Störung des Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalts verursachen (einschließlich Hypokaliämie, Hyponatriämie und hypochlorämische Alkalose). Warnzeichen für Störungen im Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt sind: trockener Mund, Durst, Schwächegefühl, Lethargie, Schläfrigkeit, Unruhe, Muskelschmerzen oder -krämpfe, Muskelermüdung, Hypotonie, Oligurie, Tachykardie und gastrointestinale Störungen, wie Übelkeit 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 Kortikosteroiden oder ACTH (siehe Abschnitt 4.5).
Umgekehrt kann es aufgrund des Antagonismus an den Angiotensin-II-Rezeptoren (AT_1) durch die Olmesartanmedoxomil-Komponente in SEVIKAR HCT zu einer Hyperkaliämie kommen, vor allem bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus. Eine engmaschige Überwachung der Serumkaliumspiegel wird bei Risikopatienten empfohlen. Kaliumsparende Diuretika, Kaliumergänzungspräparate oder kaliumhaltige Salzersatzpräparate und andere Arzneimittel, die die Serumkaliumspiegel erhöhen können (z. B. Heparin), sollten nur mit Vorsicht und unter häufiger Kontrolle der Kaliumspiegel zusammen mit SEVIKAR HCT 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-Calcium-Spiegels führen, ohne dass Störungen des Calciumstoffwechsels bekannt sind. Eine Hyperkalzämie 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 bei Hitze zu einer Verdünnungshyponatriämie kommen.
Lithium:
Wie bei anderen Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten wird eine gleichzeitige Anwendung von SEVIKAR HCT und Lithium nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).
Herzinsuffizienz:
Als Folge der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems können bei empfindlichen Patienten Veränderungen der Nierenfunktion auftreten. Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, deren Nierenfunktion möglicherweise von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängt, wird die Behandlung mit ACE-Hemmern und Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten mit Oligurie und/oder progressiver Azotämie und (selten) mit akutem Nierenversagen und/oder Tod in Zusammenhang gebracht.
Bei der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz ist Vorsicht geboten. In einer placebokontrollierten Langzeitstudie mit Amlodipin bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA III und IV) gab es im Vergleich zur Placebo-Gruppe in der Amlodipin-Gruppe vermehrte Berichte von Lungenödemen (siehe Abschnitt 5.1). Calciumkanalblocker, einschließlich Amlodipin, sollten bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da sie das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse sowie das Mortalitätsrisiko erhöhen können.
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.
Schwangerschaft:
Die Behandlung mit einem 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 auch Abschnitte 4.3 und 4.6).
Kinder und Jugendliche:
SEVIKAR HCT ist für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht indiziert.
Ältere Menschen
Bei älteren Menschen sollten Dosiserhöhungen mit Vorsicht vorgenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).
Photosensibilität:
Unter Thiazid-Diuretika wurde über Fälle von Photosensibilitätsreaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn während der Behandlung mit SEVIKAR HCT Photosensibilitätsreaktionen auftreten, wird empfohlen, die Behandlung abzubrechen. Wenn die erneute Gabe eines Diuretikums für notwendig erachtet wird, wird empfohlen, die dem Licht ausgesetzten Hautareale vor der Sonne oder vor künstlichen UVA-Strahlen zu schützen.
Andere:

Wie bei jedem blutdrucksenkenden Arzneimittel könnte ein übermäßiger Blutdruckabfall bei Patienten mit ischämischer 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.
Wie bei allen anderen Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ist der blutdrucksenkende Effekt von Olmesartan bei Patienten schwarzer Hautfarbe etwas geringer als bei Patienten nicht schwarzer Hautfarbe. Jedoch wurde in einer der drei klinischen Studien mit SEVIKAR HCT, die Patienten mit schwarzer Hautfarbe einschloss (30%) dieser Effekt nicht beobachtet, siehe auch Abschnitt 5.1.
Dopingtest:
Das in diesem Arzneimittel enthaltene Hydrochlorothiazid kann ein positives Analysenergebnis in einem Dopingtest hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mögliche Wechselwirkungen im Zusammenhang mit der Wirkstoffkombination in SEVIKAR HCT:
Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel wird nicht empfohlen
Lithium:
Bei gleichzeitiger Anwendung von Lithium und ACE-Hemmern, selten bei Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, ist eine reversible Erhöhung 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 SEVIKAR HCT und Lithium wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
In den Fällen, in denen 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.
Nichtsteroidale Antirheumatika (NSARs):
NSARs (d.h. Acetylsalicylsäure [>3 g/Tag], COX-2-Hemmer und nichtselektive 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 Menschen mit beeinträchtigter Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und Wirkstoffen, die die Cyclooxygenase hemmen, zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, welches meistens reversibel ist. Daher ist die Kombination mit Vorsicht anzuwenden, insbesondere bei älteren Menschen. Die Patienten sollten ausreichend mit Flüssigkeit versorgt werden, eine Überprüfung der Nierenfunktion zu Behandlungsbeginn einer gleichzeitigen Therapie und danach regelmäßig wird empfohlen.
Bei gleichzeitiger Anwendung folgender Arzneimittel ist zu berücksichtigen
Amifostin:
Eine Verstärkung der antihypertensiven Wirkung kann auftreten.
Andere Antihypertensiva:
Die blutdrucksenkende Wirkung von SEVIKAR HCT kann durch gleichzeitige Anwendung anderer Antihypertensiva verstärkt werden.
Alkohol, Barbiturate, Narkotika oder Antidepressiva:
Eine Verstärkung einer orthostatischen Hypotonie kann auftreten.
Mögliche Wechselwirkungen im 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 Kaliumhaushalt beeinflussen:
Die gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumergänzungspräparaten, kaliumhaltigen Salzersatzpräparaten oder anderen Arzneimitteln, die den Kalium-Spiegel erhöhen können (z. B. Heparin, ACE-Hemmer), kann zu einer Erhöhung des Serum-Kalium-Spiegels führen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn Arzneimittel, die den Serum-Kalium-Spiegel beeinflussen, in Kombination mit SEVIKAR HCT verschrieben werden müssen, wird eine regelmäßige Kontrolle des Serum-Kalium-Spiegels empfohlen.
Zusätzliche Informationen
Gallensäurebinder Colesevelam:

Die gleichzeitige Einnahme des gallensäurebindenden Wirkstoffes Colesevelam-hydrochlorid 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).
Nach der Behandlung mit einem Antazidum (Aluminium-Magnesium-Hydroxid) 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 Anwendung 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 im Zusammenhang mit Amlodipin
Die gleichzeitige Anwendung ist mit Vorsicht durchzuführen
Wechselwirkungen anderer Arzneimittel mit Amlodipin
CYP3A4-Inhibitoren:
Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren (Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Makrolide wie z.B. Erythromycin oder Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Amlodipin-Exposition führen. Die klinischen Konsequenzen der geänderten Pharmakokinetik können bei älteren Menschen ausgeprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle sowie eine Dosisanpassung notwendig werden.
CYP3A4-Induktoren:
Es liegen keine Daten zur Wirkung von CYP3A4-Induktoren auf Amlodipin vor. Die gleichzeitige Gabe von CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Hypericum perforatum [Johanniskraut]) kann zu einer verringerten Plasmakonzentration von Amlodipin führen. Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit CYP3A4-Induktoren sollte mit Vorsicht durchgeführt werden.
Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, weil dadurch die Bioverfügbarkeit von Amlodipin bei einigen Patienten erhöht sein kann. Dies würde zu einer verstärkten Blutdrucksenkung führen.
Dantrolen (Infusion): Im Tiermodell wurden letales Kammerflimmern und Kreislaufkollaps in Verbindung mit Hyperkaliämie nach Verabreichung von Verapamil und intravenösem Dantrolen beobachtet. Aufgrund des Hyperkaliämie-Risikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Calciumkanalblockern wie Amlodipin bei den Patienten zu vermeiden, die anfällig für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.
Wechselwirkungen von Amlodipin auf andere Arzneimittel
Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung anderer Antihypertensiva.
Amlodipin beeinflusste in klinischen Wechselwirkungsstudien nicht die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Digoxin, Warfarin oder Ciclosporin.
Simvastatin: Die gleichzeitige Einnahme wiederholter 10 mg Amlodipin-Dosen mit 80 mg Simvastatin führte zu einer 77%igen Erhöhung der Simvastatin-Exposition im Vergleich zu Simvastatin allein. Bei Patienten, die Amlodipin einnehmen, ist die Simvastatin-Dosis auf 20 mg täglich zu begrenzen.
Mögliche Wechselwirkungen im Zusammenhang mit Hydrochlorothiazid:
Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel wird nicht empfohlen
Arzneimittel, die den Kaliumhaushalt 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, Kortikosteroide, ACTH, Amphotericin, Carbenoxolon, Penicillin G-Natrium [Benzylpenicillin-Natrium] oder Salicylsäurederivate). Die gleichzeitige Anwendung wird daher nicht empfohlen.
Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel ist mit Vorsicht durchzuführen
Calciumsalze:
Thiazid-Diuretika können zu einem Anstieg der Serum-Calcium-Spiegel aufgrund einer verminderten Ausscheidung führen. Falls die Verschreibung von Calciumergänzungspräparaten erforderlich ist, sollten die Serum-Calcium-Spiegel überwacht und die Calciumdosierung entsprechend angepasst werden.
Colestyramin und Colestipolharze:
Die Resorption von Hydrochlorothiazid ist in Gegenwart von Anionenaustauscherharzen beeinträchtigt.
Digitalisglykoside:

Eine Thiazid-bedingte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie kann das Auftreten Digitalis-bedingter Herzrhythmusstörungen begünstigen.

Arzneimittel, die durch eine Störung des Serum-Kalium-Haushalts beeinflusst werden:

Eine regelmäßige Überwachung des Serumkaliums und des EKGs wird empfohlen, wenn SEVIKAR HCT gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, deren Wirkung durch Störungen im Serum-Kalium-Haushalt beeinflusst wird (z.B. Digitalisglykoside und Antiarrhythmika) und mit den nachfolgend aufgeführten Torsades-de-pointes (ventrikuläre Tachykardie)-induzierenden Arzneimitteln (einschließlich einiger Antiarrhythmika), wobei eine Hypokaliämie ein prädisponierender Faktor für das Auftreten von Torsades-de-pointes (ventrikuläre Tachykardie) ist:

- Klasse-Ia-Antiarrhythmika (z.B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid)
- Klasse-III-Antiarrhythmika (z.B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid)
- Einige Antipsychotika (z.B. Thioridazin, Chlorpromazin, Levomepromazin, Trifluoperazin, Cyamemazin, Sulpirid, Sultoprid, Amisulprid, Tiaprid, Pimozid, Haloperidol, Droperidol)
- Andere (z.B. Bepridil, Cisaprid, Diphemanil, Erythromycin intravenös, Halofantrin, Mizolastin, Pentamidin, Sparfloxazin, Terfenadin, Vincamin intravenös)

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

Die Wirkung von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien 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 Arzneimittel 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.

Sympathomimetika (z.B. Noradrenalin):

Die Wirkung von Sympathomimetika kann abgeschwächt werden.

Arzneimittel, die zur Gicht-Behandlung angewendet werden (z.B. 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 Nebenwirkungsrisiko von Amantadin erhöhen.

Zytotoxische Arzneimittel (z.B. Cyclophosphamid, Methotrexat):

Thiazide können die renale Ausscheidung zytotoxischer Arzneimittel verringern und deren myelosuppressive Wirkung verstärken.

Salicylate:

Bei hochdosierter Salicylateinnahme 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.

Ciclosporin:

Die gleichzeitige Behandlung mit Ciclosporin kann das Risiko einer Hyperurikämie und von Gicht-artigen Komplikationen erhöhen.

Tetracycline:

Die gleichzeitige Anwendung von Tetracyclinen und Thiaziden erhöht das Risiko eines durch Tetracyclin bedingten Anstiegs des Harnstoffs. Diese Interaktion gilt wahrscheinlich nicht für Doxycyclin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von SEVIKAR HCT ist kontraindiziert während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Aufgrund der Wirkungen der einzelnen Wirkstoffe dieses Kombinationsarzneimittels in der Schwangerschaft wird die Anwendung von SEVIKAR HCT während des ersten Schwangerschaftstrimesters nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs)

Die Anwendung von AIIRAs wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe auch Ab-

schnitt 4.4). Die Anwendung von AIIRAs ist während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester kontraindiziert (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).
Die epidemiologische Evidenz bezüglich des Teratogenitätsrisikos nach einer Behandlung mit einem ACE-Hemmer im ersten Schwangerschaftstrimester ist nicht schlüssig, jedoch kann ein leicht erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Da derzeit keine kontrollierten epidemiologischen Daten über das Risiko der Anwendung von AIIRAs verfügbar sind, könnte ein ähnliches Risiko für diese Arzneimittelklasse bestehen.
Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem 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 einem AIIRAs sofort abgesetzt und falls erforderlich mit einer Alternativbehandlung begonnen werden.
Es ist bekannt, dass die Therapie mit einem AIIRAs während des zweiten und dritten Trimesters foetotoxisch wirkt (Nierenfunktionsstörung, Oligohydramnion, Verlangsamung der Schädel-Ossifikation) und beim Neugeborenen toxische Wirkungen wie Nierenversagen, Hypotension, Hyperkaliämie auslösen kann (siehe Abschnitt 5.3).
Sollte eine Exposition mit einem AIIRAs im zweiten oder dritten Trimester stattgefunden haben, werden Ultraschallkontrollen des Schädels und der Nierenfunktion empfohlen.
Säuglinge, deren Mütter AIIRAs eingenommen haben, müssen engmaschig im Hinblick auf Hypotension überwacht werden.

Hydrochlorothiazid

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.
Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Aufgrund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen, wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.
Aufgrund des Risikos eines verringerten Plasmavolumens und einer plazentaren Hypoperfusion, ohne den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, sollte Hydrochlorothiazid bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder einer Präeklampsie nicht zur Anwendung kommen.
Bei essentieller Hypertonie schwangerer Frauen sollte Hydrochlorothiazid nur in den seltenen Fällen, in denen keine andere Behandlung möglich ist, angewandt werden.

Amlodipin

Die verfügbaren Daten über eine begrenzte Zahl von Schwangerschaften, in denen die Substanz eingenommen wurde, wiesen nicht darauf hin, dass Amlodipin oder andere Calciumkanalblocker eine schädliche Wirkung auf die Gesundheit des Fetus haben. Allerdings besteht das Risiko einer protrahierten Geburt.

Stillzeit

Da keinerlei Information über die Anwendung von Sevikar HCT während der Stillzeit vorhanden ist, wird die Anwendung von Sevikar HCT nicht empfohlen und es sollte eine alternative Behandlung vorgezogen werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil während der Stillzeit, insbesondere jedoch während der Stillzeit von Neugeborenen und Frühgeborenen, besitzt.
Olmesartan wird in die Milch laktierender Ratten abgegeben. Es ist jedoch nicht bekannt, ob Olmesartan beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Es ist nicht bekannt, ob Amlodipin in die Muttermilch abgegeben wird. Ähnliche Calciumkanalblocker vom Dihydropyridintyp werden in die Muttermilch ausgeschieden.
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 SEVIKAR HCT während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn SEVIKAR HCT während der Stillzeit angewandt wird, sollte die Dosis so niedrig wie möglich sein.

Fertilität

Bei einigen Patienten, die mit Calciumkanalblockern behandelt worden waren, wurden reversible biochemische Veränderungen im Kopfteil der Spermatozoen beobachtet. Die klinischen Daten in Hinblick auf einen möglichen Einfluss von Amlodipin auf die Fertilität sind noch ungenügend. In einer Studie an Ratten zeigten sich Auswirkungen auf die Fertilität der männlichen Tiere (siehe Abschnitt 5.3).

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

Der Einfluss von SEVIKAR HCT auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurde nicht gezielt untersucht. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass bei Patienten, die Antihypertensiva einnehmen, mitunter Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit oder Müdigkeit auftreten können, was die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen kann. Vorsicht ist hier angezeigt, speziell zu Beginn der Behandlung.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von SEVIKAR HCT wurde in klinischen Studien an 7826 Patienten untersucht, die mit Olmesartanmedoxomil in Kombination mit Amlodipin und Hydrochlorothiazid behandelt wurden.
In Tabelle 1 sind sowohl die Nebenwirkungen von SEVIKAR HCT aus klinischen Studien, aus Post-Authorisation Safety-Studien (PASS) und Spontanberichten als auch die Nebenwirkungen der Einzelsubstanzen Olmesartanmedoxomil, Amlodipin und Hydrochlorothiazid basierend auf ihren bekannten Sicher-

heitsprofilen zusammengefasst.
Die am häufigsten bei der Behandlung mit SEVIKAR HCT berichteten Nebenwirkungen sind periphere Ödeme, Kopfschmerzen und Schwindel.
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 <1/1.000),
Sehr selten: (<1/10.000).

Tabelle 1: Übersicht der Nebenwirkungen von SEVIKAR HCT und den Einzelsubstanzen

MedDRA Systemorganklasse	***Nebenwirkungen***	***Häufigkeit***			
		SEVIKAR HCT	***Olmesartan***	***Amlodipin***	***Hydrochloro-thiazid***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen der oberen Atemwege	Häufig			
	Nasopharyngitis	Häufig			
	Harnwegsinfektionen	Häufig	Häufig		
	Speicheldrüsen-entzündung				Selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukopenie			Sehr selten	Selten
	Thrombozytopenie		Gelegentlich	Sehr selten	Selten
	Knochenmarks-depression				Selten
	Neutropenie/Agranu-lozytose				Selten
	Hämolytische Anämie				Selten
	Aplastische Anämie				Selten
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktische Reak-tionen		Gelegentlich		
	Arzneimittelüber-empfindlichkeit			Sehr selten	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperkaliämie	Gelegentlich	Selten		
	Hypokaliämie	Gelegentlich			Häufig
	Anorexie				Gelegentlich
	Glukosurie				Häufig
	Hyperkalzämie				Häufig
	Hyperglykämie			Sehr selten	Häufig
	Hypomagnesiämie				Häufig
	Hyponatriämie				Häufig
	Hypochlorämie				Häufig
	Hypertriglyzeridämie		Häufig		Sehr häufig
	Hypercholesterinämie				Sehr häufig
	Hyperurikämie		Häufig		Sehr häufig
	Hypochlorämische Alkalose				Sehr selten
	Hyperamylasämie				Häufig
Psychiatrische Erkrankungen	Verwirrtheitszustände			Selten	Häufig
	Depressionen			Gelegentlich	Selten
	Apathie				Selten
	Reizbarkeit			Gelegentlich	
	Unruhe				Selten
	Stimmungsänderun-gen (einschließlich Angst)			Gelegentlich	
	Schlafstörungen (ein-schließlich Schlaflosigkeit)			Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des	Schwindelgefühl	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig

Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig	Häufig	Häufig	Selten
	Lagerungsschwindel	Gelegentlich			
	Präsynkope	Gelegentlich			
	Geschmacksstörungen			Gelegentlich	
	Hypertonus			Sehr selten	
	Hypästhesie			Gelegentlich	
	Parästhesie			Gelegentlich	Selten
	Periphere Neuropathie			Sehr selten	
	Schläfrigkeit			Häufig	
	Synkope			Gelegentlich	
	Konvulsionen				Selten
	Appetitlosigkeit				Gelegentlich
	Tremor			Gelegentlich	
Augenerkrankungen	Sehstörungen (einschließlich Doppeltsehen, verschwommenes Sehen)			Gelegentlich	Selten
	Verminderte Bildung von Tränenflüssigkeit				Selten
	Verschlechterung einer vorbestehenden Myopie				Gelegentlich
	Xanthopsie				Selten
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Drehschwindel (Vertigo)	Gelegentlich	Gelegentlich		Selten
	Tinnitus			Gelegentlich	
Herzerkrankungen	Palpitationen	Häufig		Gelegentlich	
	Tachykardie	Gelegentlich			
	Myokardinfarkt			Sehr selten	
	Arrhythmien (einschließlich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie und Vorhofflimmern)			Sehr selten	Selten
	Angina pectoris		Gelegentlich	Gelegentlich (einschließlich Verschlechterung einer Angina Pectoris)	
Gefäßerkrankungen	Hypotonie	Häufig	Selten	Gelegentlich	
	Hitzegefühl	Gelegentlich		Häufig	
	Orthostatische Hypotonie				Gelegentlich
	Vaskulitis (einschließlich nekrotisierende Angiitis)			Sehr selten	Selten
	Thrombose				Selten
	Embolie				Selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Gelegentlich	Häufig	Sehr selten	
	Bronchitis		Häufig		
	Dyspnoe			Gelegentlich	Selten
	Pharyngitis		Häufig		
	Rhinitis		Häufig	Gelegentlich	
	Akute interstitielle Pneumonie				Selten
	Atemnot				Gelegentlich

	Lungenödem				Selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	Häufig	Häufig		Häufig
	Übelkeit	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig
	Obstipation	Häufig			Häufig
	Mundtrockenheit	Gelegentlich		Gelegentlich	
	Abdominalschmerzen		Häufig	Häufig	Häufig
	Veränderte Stuhlgewohnheiten (einschließlich Diarrhoe und Obstipation)			Gelegentlich	
	Meteorismus				Häufig
	Dyspepsie		Häufig	Gelegentlich	
	Gastritis			Sehr selten	
	Magenverstimmung				Häufig
	Gastroenteritis		Häufig		
	Zahnfleischhyperplasie			Sehr selten	
	Paralytischer Ileus				Sehr selten
	Pankreatitis			Sehr selten	Selten
	Erbrechen		Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig
	Sprue-ähnliche Enteropathie (siehe Abschnitt 4.4)		Sehr selten		
Leber- und Gallenerkrankungen	Hepatitis			Sehr selten	
	Gelbsucht (intrahepatischer cholestatischer Ikterus)			Sehr selten	Selten
	Akute Cholezystitis				Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie			Gelegentlich	
	Angioödeme		Selten	Sehr selten	
	Allergische Dermatitis		Gelegentlich		
	Erythema exsudativum multiforme			Sehr selten	
	Erythem				Gelegentlich
	Kutane Lupus erythematodes artige Reaktionen				Selten
	Exanthem		Gelegentlich	Gelegentlich	
	Exfoliative Dermatitis			Sehr selten	
	Hyperhidrose			Gelegentlich	
	Photosensibilitätsreaktionen			Sehr selten	Gelegentich
	Pruritus		Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
	Purpura			Gelegentlich	Gelegentlich
	Quincke Ödem			Sehr selten	
	Ausschlag		Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
	Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes				Selten
	Toxische epidermale Nekrolyse				Selten
	Hautverfärbungen			Gelegentlich	
	Stevens-Johnson Syndrom			Sehr selten	
	Urtikaria		Gelegentlich	Sehr selten	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelspasmen	Häufig	Selten	Gelegentlich	
	Gelenksschwellungen	Häufig			
	Muskelschwäche	Gelegentlich			Selten
	Fußgelenksschwellung			Häufig	

	Arthralgie			Gelegentlich	
	Arthritis		Häufig		
	Rückenschmerzen		Häufig	Gelegentlich	
	Parese				Selten
	Myalgie		Gelegentlich	Gelegentlich	
	Skelettschmerzen		Häufig		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Pollakiurie	Häufig			
	Erhöhte Miktions-frequenz			Gelegentlich	
	Akutes Nieren-versagen		Selten		
	Hämaturie		Häufig		
	Miktionsstörungen			Gelegentlich	
	Nykturie			Gelegentlich	
	Interstitielle Nephritis				Selten
	Niereninsuffizienz		Selten		Selten
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Erektionsstörungen	Gelegentlich		Gelegentlich	Gelegentlich
	Gynäkomastie			Gelegentlich	
Allgemeine Erkran-kungen und Be-schwerden am Verab-reichungsort	Asthenie	Häufig	Gelegentlich	Gelegentlich	
	Periphere Ödeme	Häufig	Häufig		
	Müdigkeit	Häufig	Häufig	Häufig	
	Brustkorbschmerzen		Häufig	Gelegentlich	
	Fieber				Selten
	Grippe-ähnliche Symp-tome		Häufig		
	Lethargie		Selten		
	Unwohlsein		Gelegentlich	Gelegentlich	
	Ödeme			Häufig	
	Schmerzen		Häufig	Gelegentlich	
	Gesichtsödeme		Gelegentlich		
Untersuchungen	Erhöhung von Krea-tinin im Blut	Häufig	Selten		Häufig
	Erhöhung von Harn-stoff im Blut	Häufig	Häufig		Häufig
	Erhöhung von Harn-säure im Blut	Häufig			
	Verringerung von Kali-um im Blut	Gelegentlich			
	Anstieg der Gamma-Glutamyl transferase	Gelegentlich			
	Anstieg der Alanin-Aminotransferase	Gelegentlich			
	Anstieg der Aspartat-Aminotransferase	Gelegentlich			
	Erhöhung der Leber-enzyme		Häufig	Sehr selten (meist in Zusammen-hang mit Cholestase)	
	Erhöhung der Kreatinphosphokinase		Häufig		
	Gewichtsabnahme			Gelegentlich	
	Gewichtszunahme			Gelegentlich	

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

Weitere Nebenwirkungen, die aus klinischen Studien oder nach der Zulassung für Kombinationspräparate aus Olmesartanmedoxomil und Amlodipin berichtet wurden, welche aber bisher nicht für SEVIKAR HCT, Olmesartanmedoxomil-Monotherapie oder Amlodipin-Monotherapie berichtet wurden oder welche mit einer

höheren Häufigkeit für die Zweierkombination berichtet wurden (Tabelle 2):

Tabelle 2: Kombination von Olmesartanmedoxomil und Amlodipin		
Systemorganklasse	***Häufigkeit***	***Nebenwirkungen***
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Arzneimittelüberempfindlichkeit
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	Gelegentlich	Oberbauchschmerzen
Erkrankungen der Geschlechtsor-gane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Verminderte Libido
Allgemeine Erkrankungen und Be-schwerden am Verabreichungsort	Häufig	Eindrückbare Ödeme
	Gelegentlich	Lethargie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Schmerzen in den Extremitäten

Weitere Nebenwirkungen,,die aus klinischen Studien oder nach der Zulassung für Kombinationspräparate aus Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid berichtet wurden, welche aber bisher nicht für SEVIKAR HCT, Olmesartanmedoxomil-Monotherapie oder Hydrochlorothiazid-Monotherapie berichtet wurden oder welche mit einer höheren Häufigkeit für die Zweierkombination berichtet wurden (Tabelle 3):

Tabelle 3: Kombination von Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid		
Systemorganklasse	***Häufigkeit***	***Nebenwirkungen***
Erkrankungen des Nervensystems	Selten	Bewusstseinsstörungen (wie z. B. Bewusst-seinsverlust)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Ekzem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Schmerzen in den Extremitäten
Untersuchungen	Selten	Leichte Abnahme der mittleren Hämoglobin- und Hämatokritwerte

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

Symptome:

Die maximale Dosis von SEVIKAR HCT beträgt 40 mg/ 10 mg/25 mg einmal täglich. Es liegen keine Erfahrungen zur Überdosierung von SEVIKAR HCT beim Menschen vor. Die wahrscheinlichste Wirkung einer Überdosierung mit SEVIKAR HCT ist eine Hypotonie.

Die wahrscheinlichsten Wirkungen einer Überdosierung mit Olmesartanmedoxomil sind Hypotonie und Tachykardie. Eine Bradykardie kann auftreten, falls eine parasympathische (vagale) Stimulation erfolgte.

Eine Überdosierung mit Amlodipin kann zu übermäßiger peripherer Vasodilatation mit ausgeprägter Hypotonie und möglicher Reflextachykardie führen. Ausgeprägte und potentiell lang andauernde systemische Hypotonien, bis hin zu und einschließlich Schock mit tödlichem Ausgang, wurden berichtet.

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 Übelkeit und Schläfrigkeit. Eine Hypokaliämie kann zu Muskelkrämpfen führen und/oder Herzrhythmusstörungen verstärken, die im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Anwendung von Digitalisglykosiden oder bestimmten Antiarrhythmika auftreten.

Behandlung:

Im Fall einer Überdosierung von SEVIKAR HCT sollte eine symptomatische und unterstützende Behandlung durchgeführt werden. Die Behandlung hängt von der Zeit seit der Einnahme und der Schwere der Symptome ab.

Liegt die Einnahme nur kurze Zeit zurück, so kann eine Magenspülung versucht werden. Bei Gesunden reduzierte die Gabe von Aktivkohle sofort oder bis zu 2 Stunden nach Einnahme von Amlodipin die Resorption von Amlodipin deutlich.

Bei klinisch signifikanter Hypotonie aufgrund einer Überdosierung mit SEVIKAR HCT ist die aktive Unterstützung des kardiovaskulären Systems erforderlich. Dazu zählen die engmaschige Überwachung der Herz- und

Lungenfunktion, eine Hochlagerung der Extremitäten und eine Überwachung des zirkulierenden Flüssigkeitsvolumens und der Urinausscheidung. Ein Vasokonstriktor kann zur Normalisierung des Gefäßtonus und des Blutdrucks hilfreich sein, vorausgesetzt, dass keine Gegenanzeige für seine Anwendung besteht. Intravenös gegebenes Calciumgluconat kann nützlich sein, um die Auswirkungen der Calciumkanalblockade umzukehren. Serumelektrolyte und -kreatinin sollten häufig überprüft werden. Bei Auftreten einer Hypotonie sollte der Patient in Rückenlage gebracht und rasch eine Salz- und Volumensubstitution gegeben werden.
Da Amlodipin in großem Umfang proteingebunden vorliegt, ist eine Dialyse wahrscheinlich nicht Erfolg versprechend. Angaben bezüglich der Dialysierbarkeit von Olmesartan oder Hydrochlorothiazid liegen nicht vor. Es ist nicht bekannt, in welchem Ausmaß Olmesartan und Hydrochlorothiazid durch Hämodialyse entfernt werden können.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Angiotensin-II-Antagonisten; andere Kombinationen.
ATC-Code: C09DX03.
SEVIKAR HCT ist eine Kombination von einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, Olmesartanmedoxomil, einem Calciumkanalblocker, Amlodipinbesilat, und einem Thiazid-Diuretikum, Hydrochlorothiazid. Die Kombination dieser Wirkstoffe weist eine additive antihypertensive Wirkung auf; der Blutdruck wird stärker gesenkt als durch jeden einzelnen Wirkstoff allein.
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 des Bluthochdrucks.
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-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 einmal tägliche Einnahme von Olmesartanmedoxomil führt zu einer wirksamen und gleichmäßigen Senkung des Blutdrucks während des 24-stündigen Dosierungsintervalls. Die tägliche Einmalgabe führte zu einer ähnlichen Blutdrucksenkung wie die Gabe der gleichen Tagesdosis, verteilt auf 2 Einzelgaben.
Bei kontinuierlicher Einnahme werden maximale Blutdrucksenkungen innerhalb von 8 Wochen nach Therapiebeginn erreicht, wobei ein erheblicher Teil der blutdrucksenkenden Wirkung bereits nach 2-wöchiger 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 (17Patienten (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 kardiovasku- läre 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%).
Amlodipin, einer der Wirkstoffe in SEVIKAR HCT, ist ein Calciumkanalblocker, der den transmembranen Einstrom von Calciumionen durch spannungsabhängige Kanäle vom L-Typ ins Herz und in die glatte Muskulatur hemmt. Experimentelle Daten zeigen, dass Amlodipin sowohl an Dihydropyridin- als auch an Nicht-Dihydropyridin-Bindungsstellen bindet. Amlodipin ist relativ gefäßselektiv und hat eine größere Wirkung auf glatte Gefäßmuskelzellen als auf Herzmuskelzellen. Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin ist das Ergebnis einer direkten Entspannungswirkung auf die glatte Muskulatur der Arterien, wodurch der periphere Widerstand und somit der Blutdruck gesenkt werden.
Bei Patienten mit Hypertonie bewirkt Amlodipin eine dosisabhängige lang anhaltende Senkung des arteriellen Blutdrucks. Es haben sich keine Hinweise auf eine First-dose-Hypotonie, Tachyphylaxie während Langzeitbehandlung oder eine Rebound-Hypertonie nach abrupter Beendigung der Therapie gezeigt.
Nach Anwendung von therapeutischen Dosen bei Patienten mit Hypertonie führt Amlodipin zu einer effektiven Senkung des Blutdrucks im Liegen, Sitzen und Stehen. Eine Dauerbehandlung mit Amlodipin führte nicht zu signifikanten Veränderungen der Herzfrequenz oder der Plasmakatecholaminspiegel. Bei hypertonen Patienten mit normaler Nierenfunktion senken therapeutische Dosen von Amlodipin den renalen vaskulären Widerstand und erhöhen die glomeruläre Filtrationsrate und den effektiven renalen Plasmafluss, ohne dabei die Filtrationsfraktion oder die Proteinurie zu verändern.
In Studien zur Hämodynamik an Patienten mit Herzinsuffizienz und in klinischen Studien mit Belastbarkeitstests bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Grade II - IV führte Amlodipin zu keiner klinischen Verschlechterung, gemessen anhand der Belastbarkeit, der linksventrikulären Ejektionsfraktion und der klinischen Anzeichen und Symptome.
In einer placebokontrollierten Studie (PRAISE) zur Untersuchung von Herzinsuffizienzpatienten der NYHA-Grade III - IV, die mit Digitalis, Diuretika und ACE-Hemmern behandelt wurden, führte Amlodipin weder zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko noch zu einem erhöhten Morbiditätsrisiko für Herzinsuffizienzpatienten.
Eine placebokontrollierte Langzeit-Anschlussstudie (PRAISE 2) zeigte, dass Amlodipin keinen Einfluss hatte auf die Gesamtmortalität bzw. auf die kardiovaskuläre Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Grade III - IV ohne klinische Symptome oder objektive Befunde einer zugrunde liegenden ischämischen Erkrankung, die mit stabilen Dosen von ACE-Hemmern, Digitalis und Diuretika behandelt wurden. In dieser Patientengruppe ging die Amlodipin-Behandlung mit vermehrtem Berichten über Lungenödeme einher, allerdings ohne einen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit der Verschlechterung der Herzinsuffizienz im Vergleich zu Placebo.
Um neuere Therapieansätze zu vergleichen, wurden die Auswirkungen auf Mortalität und Morbidität in einer randomisierten doppelblinden Studie untersucht (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ALLHAT): täglich 2,5 bis 10 mg Amlodipin (Calciumkanalblocker) oder 10 bis 40 mg Lisinopril (ACE-Hemmer) als First-Line-Therapie im Vergleich mit dem Thiaziddiuretikum Chlortalidon (12,5 bis 25 mg täglich) bei leichter bis mittelschwerer Hypertonie.
In diese Studie wurden insgesamt 33.357 Hypertoniepatienten ab einem Alter von 55 Jahren eingeschlossen, randomisiert und über durchschnittlich 4,9 Jahre beobachtet. Sie hatten mindestens einen zusätzlichen Risikofaktor für eine koronare Herzkrankheit, einschließlich Myokardinfarkt oder Apoplex in der Anamnese (>sechs Monate vor Einschluss in die Studie) bzw. eine andere nachgewiesene atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankung (insgesamt 51,5%), Typ 2 Diabetes (36,1%), HDL-C <35 mg/dl (11,6%), durch EKG oder Echokardiographie bestätigte linksventrikuläre Hypertrophie (20,9%), Zigarettenraucher (21,9%).
Der primäre Endpunkt war die Kombination aus Tod durch koronare Herzkrankheit und nicht tödlichem Myokardinfarkt. Zwischen der Amlodipin-Therapie und der Chlortalidon-Therapie ergab sich hinsichtlich des primären Endpunkts kein signifikanter Unterschied (RR 0,98; 95%-KI 0,90 bis 1,07; p=0,65). Bei den sekundären Endpunkten war die Häufigkeit von Herzinsuffizienz (Bestandteil eines zusammengesetzten kardiovaskulären Endpunkts) in der Amlodipin-Gruppe im Vergleich mit der Chlortalidon-Gruppe signifikant höher (10,2% vs. 7,7%; RR 1,38; 95%-KI 1,25 bis 1,52; p<0,001). Bei der Gesamtmortalität gab es jedoch zwischen der Amlodipin-Therapie und der Chlortalidon-Therapie keinen signifikanten Unterschied (RR 0,96; 95%-KI 0,89 bis 1,02; p=0,20).
Hydrochlorothiazid ist ein Thiazid-Diuretikum. Der Mechanismus der antihypertensiven Wirkung der Thiazid-Diuretika ist nicht vollständig bekannt. Thiazide beeinflussen die Elektrolytrückresorption in den Nierentubuli, wobei sie die Natrium- und Chloridausscheidung in etwa gleichem Ausmaß erhöhen. Die diuretische Wir-

kung 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 Bikarbonatverlustes im Urin und einer Senkung des Serum-Kalium-Spiegels. Die Renin-Aldosteron-Verbindung wird durch Angiotensin II vermittelt und deshalb kann die gleichzeitige Einnahme eines Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten dem Kaliumverlust entgegenwirken, der mit Thiazid-Diuretika in Zusammenhang steht. Unter Hydrochlorothiazid setzt die Diurese nach ca. 2 Stunden ein, und der maximale Effekt wird etwa 4 Stunden nach Einnahme erreicht, wobei die Wirkung etwa 6 bis 12 Stunden anhält.
Epidemiologische Untersuchungen haben gezeigt, dass die Langzeit-Behandlung mit einer Hydrochlorothiazid-Monotherapie das Risiko der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität verringert.

Ergebnisse von klinischen Studien

In einer 12-wöchigen, doppelblinden, randomisierten, Parallelgruppen Studie bei 2.492 Patienten (67 % kaukasische Patienten) resultierte eine Behandlung mit 40 mg/10 mg/25 mg SEVIKAR HCT in einer signifikant stärkeren Senkung des diastolischen und des systolischen Blutdrucks als die Behandlung mit jeweils einer der entsprechenden Zweier-kombinationen von 40 mg Olmesartanmedoxomil mit 10 mg Amlodipin, 40 mg Olmesartanmedoxomil mit 25 mg Hydrochlorothiazid sowie 10 mg Amlodipin mit 25 mg Hydrochlorothiazid.
Der zusätzliche blutdrucksenkende Effekt von SEVIKAR HCT 40 mg/10 mg/25 mg im Vergleich zu den entsprechenden Zweierkombinationen betrug für den diastolischen Blutdruck im Sitzen zwischen -3,8 und -6,7 mmHg und für den systolischen Blutdruck im Sitzen zwischen -7,1 und -9,6 mmHg und erfolgte innerhalb der ersten 2 Wochen.
Der Anteil der Patienten, die nach 12 Wochen den Zielblutdruck (<140/90 mmHg bei nicht-diabetischen Patienten bzw. <130/80 mmHg bei diabetischen Patienten) erreichten, lag in den Gruppen, die eine Zweier-Kombinationstherapie erhielten, zwischen 34,9% und 46,6% im Vergleich zu 64,3% mit SEVIKAR HCT 40 mg/10 mg/25 mg.
In einer zweiten, doppelblinden, randomisierten, Parallelgruppen Studie bei 2.690 Patienten (99,9% kaukasische Patienten) führte die Behandlung mit SEVIKAR HCT (20 mg/ 5 mg/12,5 mg, 40 mg/5 mg/12,5 mg, 40 mg/5 mg/25 mg, 40 mg/10 mg/12,5 mg, 40 mg/10 mg/25 mg) nach 10 Wochen zu einer signifikant stärkeren Senkung des diastolischen und des systolischen Blutdrucks als die Behandlung mit jeweils einer der entsprechenden Zweierkombinationen von 20 mg Olmesartanmedoxomil mit 5 mg Amlodipin, 40 mg Olmesartanmedoxomil mit 5 mg Amlodipin sowie 40 mg Olmesartanmedoxomil mit 10 mg Amlodipin.
Der zusätzliche blutdrucksenkende Effekt von SEVIKAR HCT im Vergleich zu den entsprechenden Zweierkombinationen betrug für den diastolischen Blutdruck im Sitzen zwischen -1,3 und -1,9 mmHg und für den systolischen Blutdruck im Sitzen zwischen -2,7 und -4,9 mmHg.
Der Anteil der Patienten, die nach 10 Wochen den Zielblutdruck (<140/90 mmHg bei nicht diabetischen Patienten bzw. <130/80 mmHg bei diabetischen Patienten) erreichten, lag für die mit einer Zweierkombination behandelten Gruppen bei 42,7% bis 49,6% im Vergleich zu 52,4 bis 58,8% für SEVIKAR HCT.
In einer randomisierten, doppelblinden Studie bei 808 Patienten (99,9% kaukasische Patienten), deren Blutdruck nach 8-wöchiger Behandlung mit einer Zweierkombination aus 40 mg Olmesartanmedoxomil und 10 mg Amlodipin nicht ausreichend kontrolliert war, führte die Behandlung mit SEVIKAR HCT zu einer zahlenmäßig um -1,8/-1,0 mmHg höheren Blutdrucksenkung bei Behandlung mit SEVIKAR HCT 40 mg/ 10 mg/12,5 mg und einer um -3,6/-2,8 mmHg statistisch signifikant höheren Blutdrucksenkung mit SEVIKAR HCT 40 mg/10 mg/25 mg im Vergleich zu der Behandlung mit der Zweierkombinationen aus 40 mg Olmesartanmedoxomil mit 10 mg Amlodipin.
Die Behandlung mit einer SEVIKAR HCT 40 mg/10 mg/ 25 mg Dreier-Kombinationstherapie führte zu einem statistisch signifikant höheren Anteil von Patienten, die den Zielblutdruck erreichten, im Vergleich zu einer Zweier-Kombinationstherapie aus 40 mg Olmesartanmedoxomil und 10 mg Amlodipin (41,3% gegenüber 24,2%); dagegen resultierte die Behandlung mit der SEVIKAR HCT 40 mg/ 10 mg/ 12,5 mg Dreier-Kombinationstherapie in einem numerisch höheren Anteil von Patienten, die den Zielblutdruck erreichten, im Vergleich zu einer Zweier- Kombinationstherapie aus 40 mg Olmesartanmedoxomil und 10 mg Amlodipin bei Patienten, die mit einer Zweier-Kombinationstherapie nicht ausreichend kontrolliert waren (29,5% gegenüber 24,2%).
Die blutdrucksenkende Wirkung von SEVIKAR HCT war unabhängig von Alter und Geschlecht und war vergleichbar bei Patienten mit und ohne Diabetes.

Zusätzliche 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 Hypoto-

nie 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

Die gleichzeitige Einnahme von Olmesartanmedoxomil, Amlodipin und Hydrochlorothiazid hatte bei gesunden Probanden keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik der einzelnen Komponenten.
Bei gesunden Erwachsenen werden nach oraler Einnahme von SEVIKAR HCT maximale Plasmakonzentrationen von Olmesartan, Amlodipin und Hydrochlorothiazid nach 1,5 bis 3 Stunden, 6 bis 8 Stunden bzw. 1,5 bis 2 Stunden erreicht. Die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption nach Einnahme von Olmesartan, Amlodipin und Hydrochlorothiazid aus SEVIKAR HCT sind vergleichbar mit denen nach Einnahme einer Zweierkombination aus Olmesartanmedoxomil und Amlodipin zusammen mit Hydrochlorothiazid in Form eines Monopräparates oder mit denen nach Einnahme einer Zweierkombination aus Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid zusammen mit Amlodipin in Form eines Monopräparates mit denselben Dosen.
Nahrungsmittel beeinflussen die Bioverfügbarkeit von SEVIKAR HCT nicht.

Olmesartanmedoxomil:

Resorption und Verteilung:

Olmesartanmedoxomil ist ein Prodrug. Es wird während der Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt 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 (Cmax) von Olmesartan wird innerhalb von etwa 2 Stunden nach oraler Einnahme von Olmesartanmedoxomil erreicht, und die Olmesartan-Plasmakonzentrationen steigen fast linear mit Erhöhung der oralen Einzeldosen bis zu etwa 80 mg.
Nahrung hatte einen minimalen Effekt auf die Bioverfügbarkeit von Olmesartan. 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 Plasmaprotein (99,7%) gebunden, jedoch ist das Potential für klinisch signifikante proteingebundene verdrängungsvermittelte Wechselwirkungen zwischen Olmesartan und anderen stark proteingebundenen zusätzlich angewendeten 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).

Biotransformation und Elimination:

Die Gesamt-Plasmaclearance von Olmesartan 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 Einnahme); 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 wieder gefundene 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 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 2-5 tägiger Einnahme erreicht und nach 14-tägiger Einnahme keine weitere Akkumulation festgestellt. Die renale Clearance betrug etwa 0,5 – 0,7 l/h und war unabhängig von der Dosis.

Arzneimittelwechselwirkungen

Gallensäurebinder Colesevelam:
Die gleichzeitige Einnahme von 40 mg Olmesartanmedoxomil und 3750 mg Colesevelamhydrochlorid führte bei gesunden Probanden für Olmesartan zu einer Reduktion der C_{max}-Werte um 28 % und einer Reduktion der AUC-Werte um 39%. Geringere Effekte, eine Reduktion um 4 % der C_{max}-Werte bzw. 15% der AUC-Werte, wurden beobachtet, wenn Olmesartanmedoxomil 4 Stunden vor Einnahme von 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).
Amlodipin:
Resorption und Verteilung:
Nach oraler Gabe therapeutischer Dosen wird Amlodipin gut resorbiert, wobei Spitzenkonzentrationen im Blut 6 bis 12 Stunden nach Einnahme erreicht werden. Die absolute Bioverfügbarkeit beim Menschen beträgt etwa 64 bis 80%. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 21 l/kg. In vitro konnte gezeigt werden, dass etwa 97,5% des zirkulierenden Amlodipin an Plasmaproteine gebunden sind.
Die Resorption von Amlodipin wird von einer gleichzeitigen Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.
Biotransformation und Elimination:
Die terminale Plasmahalbwertszeit beträgt 35 bis 50 Stunden und ermöglicht eine einmal tägliche Dosierung. Amlodipin wird durch die Leber größtenteils zu inaktiven Metaboliten verstoffwechselt. Im Urin werden 10% der Substanz unverändert sowie 60% der Metaboliten ausgeschieden.
Hydrochlorothiazid:
Resorption und Verteilung:
Nach oraler Einnahme von Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid in Kombination betrug die durchschnittliche Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentrationen von Hydrochlorothiazid 1,5 bis 2 Stunden. Hydrochlorothiazid ist zu 68% an Plasmaproteine gebunden, und das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt 0,83 – 1,14 l/kg.
Biotransformation und Elimination:
Hydrochlorothiazid wird vom Menschen nicht metabolisiert und 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 – 300 ml/ min. Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Hydrochlorothiazid beträgt 10 – 15 Stunden.
Pharmakokinetik bei besonderen Gruppen
Kinder und Jugendliche:
Die Europäische Arzneimittelbehörde hat auf die Vorlage von Studienergebnissen mit SEVIKAR HCT in allen pädiatrischen Altersgruppen bei essentieller Hypertonie verzichtet.
Ältere Menschen (65 Jahre oder älter):
Bei älteren Hochdruckpatienten (65 - 75 Jahre) war die AUC von Olmesartan im Steady State im Vergleich zu einer jüngeren Gruppe um ca. 35% erhöht und bei sehr alten Menschen (≥75 Jahre) um ca. 44% (siehe Abschnitt 4.2). Dies könnte zumindest zum Teil durch eine generell verminderte Nierenfunktion in dieser Patientengruppe begründet sein. Das empfohlene Dosierungsschema ist allerdings dasselbe wie bei anderen Patienten, jedoch ist bei Dosiserhöhungen Vorsicht angezeigt.
Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration von Amlodipin ist bei älteren und jüngeren Probanden ähnlich. Bei älteren Menschen ist die Amlodipin-Clearance tendenziell erniedrigt, was zu einer Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit führt. Erhöhungen der AUC und der Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz waren so wie für die Altersgruppe in dieser Studie erwartet (siehe Abschnitt 4.4).
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, mäßiger bzw. schwerer Einschränkung der Nierenfunktion stiegen die AUC-Werte für Olmesartan im Steady State im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe um 62%, 82% bzw. 179% (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Die Pharmakokinetik von Olmesartanmedoxomil ist bei Patienten unter Hämodialyse nicht untersucht worden.
Amlodipin wird umfassend zu inaktiven Metaboliten metabolisiert. Zehn Prozent der Substanz werden unverändert im Urin ausgeschieden.
Veränderungen der Amlodipin-Plasmakonzentration hängen nicht vom Grad der Einschränkung der Nierenfunktion ab. Bei diesen Patienten kann Amlodipin in der normalen Dosierung verabreicht werden. Amlodipin ist nicht dialysierbar.
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 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%.
Nach wiederholter Anwendung bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion war der mittlere AUC-Wert von Olmesartan wiederum um ca. 65% höher als bei der gesunden Kontrollgruppe. Die mittleren C_{max}-Werte von Olmesartan waren bei Personen mit eingeschränkter Leberfunktion und Gesunden vergleichbar.
Es liegt keine Untersuchung zu Olmesartanmedoxomil bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion vor (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).
Zur Anwendung von Amlodipin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen sehr begrenzte klinische Daten vor. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Clearance von Amlodipin eingeschränkt und die Halbwertszeit verlängert, was zu einer Erhöhung des AUC-Wertes um etwa 40% bis 60% führt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).
Leberfunktionsstörungen beeinflussen die Pharmakokinetik von Hydrochlorothiazid nicht signifikant.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Kombination aus Olmesartanmedoxomil, Amlodipin und Hydrochlorothiazid

Eine Toxizitätsstudie zur wiederholten Gabe bei Ratten zeigte, dass die kombinierte Verabreichung von Olmesartanmedoxomil, Amlodipin und Hydrochlorothiazid weder die für die Einzelstoffe bekannten toxischen Wirkungen verstärkte noch neue toxische Wirkungen induziert wurden. Ebenso wurden keine toxikologischen Synergieeffekte beobachtet.
Aufgrund der bekannten Sicherheitsprofile der einzelnen Wirkstoffe wurden keine weiteren Studien zur Mutagenität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität mit SEVIKAR HCT durchgeführt.

Olmesartanmedoxomil

Bei Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Ratten und Hunden rief Olmesartanmedoxomil ähnliche Wirkungen wie andere AT_1-Rezeptor-Antagonisten und ACE-Hemmer hervor: Anstiege von Serum-Harnstoff (BUN) und Kreatinin; Abnahme des Herzgewichts; Abnahme der roten Blutzell-Parameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit); histologische Anzeichen der Nierenschädigung (regenerative Läsionen des Nierenepithels, Verdickung der Basalmembran, Dilatation der Tubuli). Diese durch die pharmakologischen Wirkungen von Olmesartanmedoxomil hervorgerufenen Nebenwirkungen, die auch in präklinischen Untersuchungen mit anderen AT_1-Rezeptor-Antagonisten und mit ACE-Hemmern auftraten, wurden durch gleichzeitige orale Gabe von NaCl vermindert.
Wie auch bei anderen AT_1-Rezeptor-Antagonisten wurde bei Olmesartanmedoxomil in vitro ein Anstieg der Inzidenz von Chromosomenbrüchen in Zellkulturen, nicht aber in vivo, festgestellt. Die Untersuchungen zur Genotoxizität deuten insgesamt darauf hin, dass erbgutschädigende Wirkungen bei klinischer Anwendung von Olmesartanmedoxomil sehr unwahrscheinlich sind. Olmesartanmedoxomil war weder bei Ratten noch bei transgenen Mäusen karzinogen.
In Reproduktionsstudien an Ratten beeinflusste Olmesartanmedoxomil die Fruchtbarkeit nicht und löste auch keine teratogene Wirkung aus. Wie bei anderen Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten war die Überlebensrate der Jungen reduziert und es wurde eine Erweiterung des Nierenbeckens nach Exposition der Muttertiere während der späten Trächtigkeit und Laktation festgestellt. Bei Kaninchen gab es jedoch keinen Hinweis auf eine fetotoxische Wirkung.

Amlodipin

Reproduktionstoxizität

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Ratten und Mäusen bei Dosierungen, die rund 50-mal höher waren als die auf mg/kg bezogene empfohlene Maximaldosis beim Menschen, eine Verzögerung des Geburtstermins, eine Verlängerung des Geburtsvorgangs und eine erhöhte perinatale Mortalität der Nachkommen beobachtet.

Beeinträchtigung der Fertilität

Bei Dosierungen bis zu 10 mg/kg/Tag (das 8-Fache* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m^2) zeigten sich keine Auswirkungen auf die Fertilität von mit Amlodipin behandelten Ratten (Männchen 64 Tage und Weibchen 14 Tage lang vor der Paarung). In einer anderen Studie an Ratten, in der männliche Ratten über 30 Tage mit Amlodipinbesilat in Dosen behandelt wurden, die, bezogen auf mg/kg, mit der Dosierung beim Menschen vergleichbar waren, wurde sowohl eine Abnahme des follikelstimulierenden Hormons und des Testosterons im Plasma als auch eine Abnahme der Spermiendichte und eine Verringerung reifer Spermatiden und Sertoli-Zellen gefunden.

Kanzerogenität, Mutagenität

Bei Ratten und Mäusen, die über zwei Jahre Amlodipin in Tagesdosen von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg im Futter erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf eine Kanzerogenität. Die höchste Dosis (für Mäuse ebensoviel und für Ratten das Doppelte* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m^2) lag nahe an der maximal von Mäusen tolerierten Dosis, jedoch nicht an der von Ratten.
Mutagenitätsstudien ergaben keine arzneimittelbedingten Wirkungen auf dem Gen- oder auf dem Chromosomen-Niveau.

* Ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten.

Hydrochlorothiazid

Studien mit Hydrochlorothiazid zeigten in einigen experimentellen Modellen keine eindeutigen Hinweise auf

genotoxische und karzinogene Effekte. Allerdings zeigte die umfangreiche klinische Erfahrung mit Hydrochlorothiazid beim Menschen keinen Zusammenhang zwischen der Tabletteneinnahme und einem Anstieg von Neoplasien.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

vorverkleisterte Maisstärke
silizifierte mikrokristalline
Cellulose (mikrokristalline Cellulose, hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid)
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)
Macrogol 3350
Talkum
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid gelb (E 172)
Eisen(III)-oxid rot (E 172) (nur in 20 mg/5 mg/12,5 mg, 40 mg/10 mg/12,5 mg, 40 mg/10 mg/25 mg Filmtabletten),
Eisen(II, III)-oxid schwarz (E 172) (nur in 20 mg/5 mg/ 12,5 mg Filmtabletten).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Beschichtete Polyamid/ Aluminium/ Polyvinylchlorid/ Aluminium-Blisterpackung.
Packungen mit 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 10x28 und 10x30 Filmtabletten.
Packungen mit perforierten Blistern zur Abgabe von Einzeldosen mit 10, 50 und 500 Filmtabletten.
HDPE-Flaschen (30 cm^3) mit einem kindersicheren Verschluss aus Polypropylen, mit einer Innendichtung und einem Silicagel Trocknungsmittel.
Packungen mit 7 und 30 Filmtabletten.
HDPE-Flaschen (60 cm^3) mit einem kindersicheren Verschluss aus Polypropylen, mit einer Innendichtung und einem Silicagel Trocknungsmittel.
Packungen mit 90 Filmtabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Daiichi Sankyo Austria GmbH, 1120 Wien

8. Zulassungsnummer

1–30071

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

16. Februar 2011 / 16. Dezember 2015

10. Stand der Information

Oktober 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:

Rezept- und apothekenpflichtig.