

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Olmotec® 10 mg, Filmtabletten

Wirkstoff: Olmesartanmedoxomil

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 10 mg Olmesartanmedoxomil

Hilfsstoffe siehe 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

Olmotec 10 mg : Weiße, runde Filmtablette mit einseitiger Einprägung "C13".

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essentiellen Hypertonie.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Erwachsene

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

Die blutdrucksenkende Wirkung von Olmesartanmedoxomil tritt im wesentlichen innerhalb von 2 Wochen nach Beginn der Behandlung ein und erreicht ihr Maximum etwa 8 Wochen nach Therapiebeginn. Dies sollte bei jedem Patienten berücksichtigt werden, ehe eine Änderung des Dosierungsschemas in Erwägung gezogen wird.

Zur Verbesserung der Compliance wird empfohlen, Olmecet Tabletten täglich zu ungefähr derselben Zeit mit oder ohne Mahlzeit einzunehmen, zum Beispiel zum Frühstück.

Ältere

Im Allgemeinen ist bei älteren Patienten keine Anpassung der Dosierung erforderlich (Dosierungsempfehlungen für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion siehe unten). Falls eine Dosiserhöhung bis zur maximalen Dosierung von 40 mg täglich erforderlich ist, sollte der Blutdruck engmaschig überwacht werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die maximale Dosis beträgt bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 20 - 60 ml/min) 20 mg Olmesartanmedoxomil einmal täglich, da bei dieser Patientengruppe nur begrenzte Erfahrung mit höheren Dosierungen vorliegt.

Olmesartanmedoxomil wird nicht empfohlen bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min), da hier nur begrenzte Erfahrungen vorliegen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird eine Anfangsdosis von 10 mg Olmesartanmedoxomil einmal täglich empfohlen. Die maximale Dosis von einmal täglich 20 mg sollte nicht überschritten werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, die zusätzlich Diuretika und/oder andere blutdrucksenkende Medikamente einnehmen, wird eine engmaschige Überwachung des Blutdrucks und der Nierenfunktion empfohlen. Da keine Erfahrungen bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion vorliegen, wird eine Anwendung von Olmesartanmedoxomil bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Olmesartanmedoxomil darf nicht bei Patienten mit Gallenwegsobstruktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche:

Es liegen keine Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Olmesartanmedoxomil bei Kindern und Jugendlichen bis zu 18 Jahren vor.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der übrigen Bestandteile von Olmecet Tabletten (siehe Abschnitt 6.1).

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

Gallenwegsobstruktion (siehe Abschnitt 5.2).

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Intravaskulärer Volumenmangel:

Eine symptomatische Hypotonie kann, insbesondere nach der ersten Dosis, bei Patienten auftreten, bei denen ein Volumen- und/oder Natriummangel aufgrund einer hochdosierten Diuretikabehandlung, salzarter Diät, Durchfall oder Erbrechen vorliegt. Ein Volumen- und/oder Natriummangel sollte daher vor Anwendung von Olmesartanmedoxomil 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), wurde eine Behandlung mit anderen Medikamenten, die dieses System beeinflussen, mit akuter Hypotonie, Azotämie, Oligurie oder in seltenen Fällen einem akuten Nierenversagen in Zusammenhang gebracht. Die Möglichkeit, dass ähnliche Effekte bei der Einnahme von Angiotensin-II-Antagonisten auftreten, kann nicht ausgeschlossen werden.

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:

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

Eine Verabreichung von Olmesartanmedoxomil an Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Es liegen keine Erfahrungen zur Verabreichung von Olmesartanmedoxomil bei Patienten kurz nach Nierentransplantation oder bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (d.h. Kreatinin-Clearance < 12 ml/min) vor.

Eingeschränkte Leberfunktion:

Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion vor, daher wird die Verabreichung von Olmesartanmedoxomil an diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 zu Dosierungsempfehlungen bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion).

Hyperkaliämie:

Wie bei anderen Angiotensin-II-Antagonisten und ACE-Hemmern kann während der Behandlung mit Olmesartanmedoxomil eine Hyperkaliämie auftreten, besonders bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder Herzinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.5). Eine enge Kontrolle des Serumkaliumspiegels bei Risikopatienten wird empfohlen.

Lithium:

Wie bei anderen Angiotensin-II-Antagonisten wird eine Kombination von Lithium und Olmesartanmedoxomil nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Aorten- oder Mitralklappenstenose; obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie:

Wie bei anderen Vasodilatoren 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 Olmesartanmedoxomil bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Ethnische Unterschiede:

Wie bei allen anderen Angiotensin-II-Antagonisten auch, ist der blutdrucksenkende

Effekt von Olmesartanmedoxomil bei Farbigen ein wenig geringer als bei nicht farbigen Patienten, möglicherweise aufgrund der höheren Prävalenz eines niedrigen Renin-Status bei hypertensiven Patienten der farbigen Bevölkerungsgruppe.

Schwangerschaft:

Eine Behandlung mit AIIRAs (=Angiotensin-II-Antagonisten) sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit AIIRAs ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit AIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6).

Andere:

Wie bei jedem blutdrucksenkenden Arzneimittel könnte ein übermäßiger Blutdruckabfall bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder ischämischer cerebrovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Olmesartanmedoxomil:

Mittel zur Kaliumsubstitution und kaliumsparende Diuretika:

Aufgrund der Erfahrungen bei 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, Mittel zur Kaliumsubstitution, kaliumhaltige Elektrolytpräparate oder andere Arzneimittel, die den Serum-Kalium-Spiegel erhöhen können (z. B. Heparin), angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Daher wird eine entsprechende Kombinationstherapie nicht empfohlen.

Andere Antihypertensiva:

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

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs):

NSAIDs (einschließlich Acetylsalicylsäure in einer Dosierung > 3 g/Tag und auch COX-2-Hemmer) und Angiotensin-II-Antagonisten können synergistisch die glomeruläre Filtrationsrate senken. Das Risiko einer gleichzeitigen Einnahme von NSAIDs und Angiotensin-II-Antagonisten besteht im Auftreten von akutem Nierenversagen. Eine Überprüfung der Nierenfunktion sowie eine regelmäßige Flüssigkeitszufuhr für den Patienten sollten zu Beginn der Behandlung empfohlen werden.

Zusätzlich kann eine solche Kombinationstherapie die blutdrucksenkende Wirkung von Angiotensin-II-Antagonisten einschränken und so zu einer teilweisen Verminderung der Wirksamkeit führen.

Andere Substanzen:

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

Wirkungen von Olmesartanmedoxomil auf andere Arzneimittel:

Lithium:

Bei gleichzeitiger Gabe von Lithium und Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern und Angiotensin-II-Antagonisten ist ein reversibler Anstieg der Serum-Lithium-Konzentrationen und der Toxizität berichtet worden. Die Kombination von Olmesartanmedoxomil 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.

Andere Substanzen:

Zu den Substanzen, die in spezifischen klinischen Studien an gesunden Freiwilligen untersucht wurden, gehören Warfarin, Digoxin, ein Antacidum (Magnesium-Aluminium-Hydroxid), Hydrochlorothiazid und Pravastatin. Es wurden dabei keine klinisch relevanten Wechselwirkungen beobachtet. Insbesondere hatte Olmesartanmedoxomil keinen signifikanten Effekt auf die Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik von Warfarin oder die Pharmakokinetik von Digoxin.

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. Es hatte bei Ratten keinen oder einen minimalen Induktionseffekt auf die Cytochrom-P-450-Aktivität. Deshalb wurden keine in-vivo-Studien zu Wechselwirkungen mit bekannten Cytochrom-P-450-Inhibitoren und Induktoren durchgeführt

und es sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen Olmesartan und Medikamenten, die über die oben genannten Cytochrom-P-450-Enzyme metabolisiert werden, zu erwarten.

4.6 Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit

Anwendung in der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.3):

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Olmesartanmedoxomil bei Schwangeren vor, jedoch wurde berichtet, dass Arzneimittel, die direkt auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirken und während des zweiten und dritten Trimenons verabreicht wurden, Schädigungen des Fötus und des Neugeborenen (Hypotonie, Nierenfunktionsstörung, Oligurie und/oder Anurie, Oligohydramnion, Schädelhypoplasie, intrauterine Wachstumsretardierung, Lungenhypoplasie, Gesichtsanomalien, Extremitätenkontraktur) und sogar Tod zur Folge hatten.

Die Anwendung von AIIRAs wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von AIIRAs im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Auch wenn keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko von Angiotensin-II-Rezeptor-Hemmern (AIIRAs) vorliegen, so bestehen möglicherweise für diese Arzneimittelklasse vergleichbare Risiken. Sofern ein Fortsetzen der AIIRA-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit AIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit AIIRAs während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe auch Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit AIIRAs ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter AIIRAs eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.4).

Anwendung während der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.3):

Olmesartan wird in die Milch laktierender Ratten abgegeben, es ist nicht bekannt, ob Olmesartan beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird.

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Olmetec 10 mg in der Stillzeit vorliegen, wird Olmetec 10 mg nicht empfohlen; eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere, wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Der Einfluss von Olmetec Tabletten auf die Verkehrstüchtigkeit wurde nicht gezielt untersucht. Beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen sollte berücksichtigt werden, dass bei Patienten, die Antihypertonika einnehmen, gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten kann.

4.8 Nebenwirkungen

Erfahrungen seit Markteinführung

Über die folgenden Nebenwirkungen wurde seit der Markteinführung berichtet. Sie sind nach Organsystemen (MedDRA Terminologie) geordnet; die Häufigkeitsangaben sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) einschließlich Einzelfälle.

Organsystem	sehr selten
-------------	-------------

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl, Kopfschmerz
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerz, Übelkeit, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus, Exanthem, Ausschlag; allergische Erkrankungen wie angioneurotisches Ödem, allergische Dermatitis, Gesichtsoedem und Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelkrampf, Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Akutes Nierenversagen, Niereninsuffizienz (siehe auch Untersuchungen)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schwächezustände wie Asthenie, Ermüdung, Lethargie und Unwohlsein
Untersuchungen	Anomale Nierenfunktionstests wie Erhöhung von Kreatinin und Harnstoff im Blut; Erhöhung der Leberenzyme

Klinische Studien

In den placebokontrollierten Doppelblindstudien mit der Monotherapie lag die Gesamtinzidenz der bei der Behandlung mit Olmesartanmedoxomil aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bei 42,4 % und die in der Placebo-Gruppe bei 40,9 %.

In placebokontrollierten Monotherapiestudien trat unter Einnahme von Olmesartanmedoxomil als einziges unerwünschtes Ereignis mit Kausalzusammenhang Schwindel auf (2,5 % Inzidenz in der Olmesartanmedoxomil-Gruppe und 0,9 % in der Placebo-Gruppe).

In der Langzeitanwendung (2 Jahre) betrug die Inzidenz der Anzahl der Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen bei Gabe von 10 - 20 mg Olmesartanmedoxomil einmal täglich 3,7 %.

In allen klinischen Studien mit Olmesartanmedoxomil (einschließlich der wirkstoffkontrollierten- als auch der placebokontrollierten- Studien) wurden folgende unerwünschte Ereignisse beobachtet, ohne Berücksichtigung der Kausalität oder der Häufigkeit im Vergleich zu Placebo. Sie sind nach Body System (WHO-Terminologie) geordnet; die Häufigkeitsangaben sind wie oben beschrieben definiert.

Erkrankungen des zentralen Nervensystems:

Häufig: Schwindel

Gelegentlich: Schwindelanfall

Kardiovaskuläre Störungen:

Selten: Hypotonie

Gelegentlich: Angina pectoris

Erkrankungen der Atemwege:

Häufig: Bronchitis, Husten, Pharyngitis, Rhinitis

Magen-Darm-Erkrankungen:

Häufig: Bauchschmerz, Diarrhoe, Dyspepsie, Gastroenteritis, Übelkeit

Haut- und Appendix-Erkrankungen:

Gelegentlich: Hautausschlag

Erkrankungen des Bewegungsapparates:

Häufig: Arthritis, Rückenschmerzen, Knochenschmerz

Harnwegserkrankungen:

Häufig: Hämaturie, Infektion der Harnwege

Allgemeine Erkrankungen:

Häufig: Brustschmerz, Müdigkeit, grippeähnliche Symptome, peripheres Ödem, Schmerz

Laborbefunde

In placebokontrollierten Monotherapiestudien traten unter Olmesartanmedoxomil mit etwas höherer Inzidenz als unter Placebo auf: Hypertriglyceridämie (2 % bei Olmesartanmedoxomil, gegenüber 1,1 % bei Placebo) und erhöhte Kreatin-Phosphokinase-Werte (1,3 % bei Olmesartanmedoxomil, gegenüber 0,7 % bei Placebo).

Die in allen klinischen Studien (einschließlich der nicht placebo-kontrollierten Studien) mit Olmesartanmedoxomil beobachteten Laborbefunde (ohne Berücksichtigung der Kausalität oder der Häufigkeit im Vergleich zu Placebo) waren:

Stoffwechsel- und ernährungsbedingte Erkrankungen:

Häufig: Anstieg der Kreatin-Phosphokinase, Hypertriglyceridämie, Hyperurikämie

Selten: Hyperkaliämie

Leber- und Gallenerkrankungen:

Häufig: Anstieg der Leberenzyme

Zusätzliche Information zu speziellen Patientengruppen:

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

4.9 Überdosierung

Für die Anwendung beim Menschen liegen nur begrenzte Informationen zur Überdosierung vor.

Die wahrscheinlichste Manifestation einer Überdosierung ist das Auftreten einer Hypotonie. Bei einer Überdosierung sollte der Patient sorgfältig überwacht werden und die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend erfolgen.

Es gibt keine Angaben bezüglich der Dialysierbarkeit von Olmesartan.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Angiotensin-II-Antagonisten, ATC-Code C09C A 08.

Olmesartanmedoxomil ist ein potenter, oral wirksamer, selektiver Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist (Typ AT₁). Es ist davon auszugehen, dass alle Wirkungen von Angiotensin II, die über den AT₁-Rezeptor vermittelt werden, unabhängig vom Ursprung oder Syntheseweg von Angiotensin II, blockiert werden. Der selektive Antagonismus des Angiotensin-II (AT₁)-Rezeptors führt zum Anstieg des Plasma-Renin-Spiegels und der Angiotensin-I- und -II-Konzentrationen sowie zu einer geringen Abnahme der Plasma-Aldosteron-Konzentration.

Angiotensin II ist das primäre vasoaktive Hormon des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und spielt eine bedeutende Rolle in der Pathophysiologie des Bluthochdrucks über den Rezeptortyp 1 (AT₁).

Bei Hypertonie bewirkt Olmesartanmedoxomil eine dosisabhängige, langanhaltende Senkung des arteriellen Blutdrucks. Es haben sich keine Hinweise auf eine First-dose-Hypotonie, Tachyphylaxie während Dauerbehandlung oder eine Rebound-Hypertonie nach Beendigung der Therapie ergeben.

Eine 1mal tägliche Gabe von Olmesartanmedoxomil erzielt eine wirksame und gleichmäßige Senkung des Blutdrucks während des 24-stündigen Dosierungsintervalls. Die Einnahme 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. Bei gleichzeitiger Gabe mit Hydrochlorothiazid ist die Blutdrucksenkung additiv, und die gemeinsame Einnahme wird gut vertragen.

Die Wirkung von Olmesartanmedoxomil auf Mortalität und Morbidität ist derzeit noch unbekannt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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 (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 oder ohne Nahrung verabreicht 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 verdrängungsvermittelte Wechselwirkungen zwischen Olmesartan und anderen stark proteingebundenen zusätzlich verabreichten Arzneimitteln niedrig (was auch durch das Fehlen einer klinisch signifikanten Wechselwirkung zwischen Olmesartanmedoxomil und Warfarin bestätigt wird). Die Bindung von Olmesartan an Blutzellen ist unwesentlich. Das mittlere Verteilungsvolumen nach intravenöser Gabe ist niedrig (16 - 29 l).

Metabolismus und Elimination

Die Gesamt-Plasmaclearance 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 Galle ausgeschieden wird, ist die Anwendung bei Patienten mit Gallenwegsobstruktion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Olmesartan schwankte zwischen 10 und 15 Stunden nach oraler Mehrfachdosierung. Der Steady State wurde nach wenigen Einnahmen erreicht und nach 14-tägiger Mehrfachgabe keine weitere Kumulation festgestellt. Die renale Clearance betrug etwa 0,5 – 0,7 l/h und war unabhängig von der Dosis.

Pharmakokinetik bei besonderen Gruppen

Ältere Patienten:

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 %. Dies könnte zumindest zum Teil durch eine generell verminderte Nierenfunktion in dieser Patientengruppe begründet sein.

Einschränkung der Nierenfunktion:

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

Einschränkung der Leberfunktion:

Nach oraler Einzelgabe lagen die AUC-Werte für Olmesartan bei Patienten mit leicht bzw. mäßig eingeschränkter Leberfunktion um 6% und 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 %. Nach wiederholter Anwendung bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion war die mittlere AUC von Olmesartan wiederum um ca. 65 % höher als in der gegenübergestellten 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).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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 Harnstoff-N und Kreatinin (durch funktionelle Nierenveränderungen über Blockade der AT_1 -Rezeptoren); 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 unerwünschten Wirkungen, die auch in präklinischen Untersuchungen mit anderen AT_1 -Rezeptor-Antagonisten und mit ACE-Hemmern auftraten, wurden durch gleichzeitige orale Gabe von NaCl vermindert. Bei beiden Spezies wurden eine erhöhte Plasma-Renin-Aktivität sowie Hypertrophie/Hyperplasie der juxtaglomerulären Zellen in der Niere beobachtet. Diese Veränderungen, die auch ein Klassen-Effekt von ACE-Hemmern und anderen AT_1 -Rezeptor-Antagonisten sind, scheinen keine klinische Relevanz zu haben.

Wie auch bei anderen AT_1 -Rezeptor-Antagonisten wurde bei Olmesartanmedoxomil in-vitro ein Anstieg der Inzidenz von Chromosomenbrüchen bei Zellkulturen festgestellt. Bei mehreren in-vivo Studien mit Olmesartanmedoxomil wurden in einer sehr hohen oralen Dosierung bis zu 2000mg/kg keine relevanten Auswirkungen beobachtet. Die Untersuchungen zur Genotoxizität deuten insgesamt darauf hin, dass erbgutschädigende Wirkungen bei klinischer Anwendung von Olmesartanmedoxomil sehr unwahrscheinlich sind.

Olmesartanmedoxomil war nicht karzinogen, weder bei Ratten in einer 2-Jahresstudie, noch bei Mäusen in zwei 6-Monats-Studien unter Verwendung von transgenen Modellen.

In Reproduktionsstudien an Ratten beeinflusste Olmesartanmedoxomil die Fruchtbarkeit nicht und löste auch keine teratogene Wirkung aus. Wie bei anderen Angiotensin-II-Antagonisten war die Überlebensrate der Jungen infolge der Aufnahme von Olmesartanmedoxomil reduziert und es wurde eine Erweiterung des Nierenbeckens nach Exposition der Muttertiere während der späten Trächtigkeit und Laktation festgestellt. Wie bei anderen Antihypertensiva erwies sich Olmesartanmedoxomil als toxischer für trächtige Kaninchen als für trächtige Ratten; es gab jedoch keinen Hinweis auf eine fetotoxische Wirkung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose

Lactose-Monohydrat

Hypromellose

Magnesiumstearat

Film-Überzug

Titandioxid (E 171)

Talkum

Hypromellose

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Keine besonderen Lagerhinweise.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Beschichtete Polyamid/Aluminium/Polyvinylchlorid/Aluminium-Blisterpackung.

Packungen mit 28, 56, 98 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen von der AxiCorp Pharma GmbH in den Verkehr gebracht.

6.6 Hinweise für die Handhabung

Keine speziellen Anforderungen.

7. ZULASSUNGSINHABER

AxiCorp Pharma GmbH

Max-Planck-Straße 36 b

D – 61381 Friedrichsdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

72813.00.00

9. DATUM DER ZULASSUNG

28.03.2008

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2007

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Dieses Arzneimittel enthält einen Wirkstoff, dessen Wirkung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist.