

# accord Olmesartan Medoxomil Accord 10 mg / 20 mg / 40 mg Filmtabletten

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Olmesartan Medoxomil Accord 10 mg Filmtabletten

Olmesartan Medoxomil Accord 20 mg Filmtabletten

Olmesartan Medoxomil Accord 40 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 10 mg Olmesartanmedoxomil.

Jede Filmtablette enthält 20 mg Olmesartanmedoxomil

Jede Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede 10 mg Filmtablette enthält 61,98 mg Lactose-Monohydrat.

Jede 20 mg Filmtablette enthält 123,96 mg Lactose-Monohydrat.

Jede 40 mg Filmtablette enthält 247,92 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

### Für 10 mg:

Weiß bis beige, runde, bikonvexe Filmtabletten mit Prägung „102“ auf einer Seite und unbedruckt auf der anderen Seite. Die Filmtablette hat einen Durchmesser von 6,5 mm ± 0,1 mm und eine Dicke von 3,1 mm ± 0,3 mm.

### Für 20 mg:

Weiß bis beige, runde, bikonvexe Filmtabletten mit Prägung „103“ auf einer Seite und unbedruckt auf der anderen Seite. Die Filmtablette hat einen Durchmesser von 8,5 mm ± 0,1 mm und eine Dicke von 3,9 mm ± 0,3 mm.

### Für 40 mg:

Weiß bis beige, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit Prägung „104“ auf einer Seite und unbedruckt auf der anderen Seite. Die Filmtablette hat eine Länge von 15,1 mm ± 0,1 mm, einen Durchmesser von 7,0 mm ± 0,1 mm und eine Dicke von 5,1 mm ± 0,3 mm.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essentiellen Hypertonie.

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

#### *Erwachsene*

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg Olmesartanmedoxomil einmal täglich. Bei Patienten, deren Blutdruck mit 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 erforderlich ist, 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 einer beabsichtigten Veränderung des Dosierungsschemas für jeden Patienten berücksichtigt werden.

#### *Ältere Patienten (65 Jahre oder älter)*

Im Allgemeinen ist bei älteren Menschen 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 Erfahrungen mit höheren Dosierungen vorliegen. Olmesartanmedoxomil wird nicht empfohlen bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min), da bei diesem Patientenkollektiv 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, eine maximale Dosis von 20 mg einmal täglich sollte nicht überschritten werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, die zusätzlich Diuretika und/oder andere Blutdruck senkende Arzneimittel 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). Olme-

sartanmedoxomil darf nicht bei Patienten mit Gallenwegsobstruktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### *Kinder und Jugendliche*

#### Kinder und Jugendliche von 6 bis unter 18 Jahren

Die empfohlene Anfangsdosis bei Kindern und Jugendlichen zwischen 6 bis unter 18 Jahren beträgt 10 mg Olmesartanmedoxomil einmal täglich. Bei Kindern, deren Blutdruck mit dieser Dosis nicht ausreichend kontrolliert wird, kann die Dosis auf 20 mg Olmesartanmedoxomil einmal täglich erhöht werden. Falls eine weitere Senkung des Blutdrucks erforderlich ist, kann die Dosis bei Kindern mit einem Gewicht von > 35 kg bis auf maximal 40 mg Olmesartanmedoxomil täglich erhöht werden. Bei Kindern mit einem Gewicht von < 35 kg soll die tägliche Dosis 20 mg nicht überschreiten.

#### Jüngere Kinder

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Olmesartan bei Kindern zwischen 1 und 5 Jahren wurde bisher noch nicht untersucht. Die zurzeit vorliegenden Daten werden in Abschnitt 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben, es können jedoch keine Empfehlungen zur Dosierung gegeben werden.

Aufgrund von Sicherheitsbedenken und unzureichenden Daten in dieser Altersgruppe darf Olmesartanmedoxomil bei Kindern unter 1 Jahr nicht angewendet werden.

#### Art der Anwendung

Zur Verbesserung der Compliance wird empfohlen, Olmesartan Medoxomil Accord täglich zur selben Tageszeit, z. B. zur Frühstückszeit, unabhängig von den Mahlzeiten einzunehmen. Die Tablette sollte mit einer ausreichenden Menge Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) eingenommen werden. Die Tablette sollte nicht gekaut werden.

### 4.3 Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile von Olmesartan Medoxomil Accord.

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

Gallenwegsobstruktion (siehe Abschnitt 5.2).

Die gleichzeitige Anwendung von Olmesartanmedoxomil mit Aliskirenhaltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### Intravaskulärer Volumenmangel

Eine symptomatische Hypotonie kann, insbesondere nach der ersten Dosis, bei Patienten auftreten, bei denen ein Volumen- und/oder Natriummangel aufgrund einer hoch dosierten Diuretikabehandlung, salzarter Diät, Durchfall oder Erbrechen vorliegt. Ein Volumen- und/oder Natriummangel sollte daher vor Anwendung von Olmesartanmedoxomil ausgeglichen werden.

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

Bei Patienten, deren Gefäßtonus und Nierenfunktion hauptsächlich von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängt (z. B. Patienten mit schwerer dekompensierter Herzinsuffizienz oder zugrunde liegender Nierenerkrankung einschließlich Nierenarterienstenose), wurde eine Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die dieses System beeinflussen, mit akuter Hypotonie, Azotämie, Oligurie oder in seltenen Fällen einem akuten Nierenversagen in Zusammenhang gebracht. Die Möglichkeit, dass ähnliche Effekte bei der Einnahme von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten auftreten, kann nicht ausgeschlossen werden.

##### Renovaskuläre Hypertonie

Werden Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose der Nierenarterie bei Einzelniere mit Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, behandelt, 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 Serum-Kreatinin-Spiegel empfohlen. Die Anwendung von Olmesartanmedoxomil bei 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 Anwendung 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 Anwendung von Olmesartanmedoxomil bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 zu Dosierungsempfehlungen bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion).

##### Hyperkaliämie

Die Einnahme von Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron System wirken, kann eine Hyperkaliämie verursachen.

Das Risiko eine Hyperkaliämie zu entwickeln, welche tödlich verlaufen kann, ist bei älteren Menschen, Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Diabetikern sowie bei Patienten, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die den Kaliumspiegel erhöhen können und/oder bei Patienten mit zusätzlichen Komplikationen erhöht.

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

Die zu berücksichtigenden wichtigsten Risikofaktoren für das Auftreten einer Hyperkaliämie sind:

- Diabetes, eingeschränkte Nierenfunktion, Alter (> 70 Jahre)
- Die Kombination mit einem oder mehreren Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen und/oder Präparate zur Kaliumergänzung. Einige Arzneimittel oder therapeutische Substanzklassen von Arzneimitteln können eine Hyperkaliämie auslösen: kaliumhaltige Präparate zur Salzsubstitution, kaliumsparende Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAR, auch selektive COX-2-Hemmer), Heparin, Immunsuppressiva wie Ciclosporin oder Tacrolimus, Trimethoprim.
- Zusätzliche Komplikationen, insbesondere Dehydratation, akute kardiale Dekompensation, metabolische Azidose, Verschlechterung der Nierenfunktion, plötzliche Nierenerkrankung (z. B. durch Infektionskrankheiten), zelluläre Lyse (z. B. akute Ischämie der Gliedmaßen, Rhabdomyolyse, ausgedehntes Trauma).

Eine engmaschige Kontrolle des Serumkaliumspiegels bei Risikopatienten wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

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

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Alikiren 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 Alikiren 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.

##### Lithium

Wie bei anderen Angiotensin-II-Rezeptor-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.

##### 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 und andere Ätiologien auszuschließen sind, ist die Behandlung unverzüglich abzubrechen und darf nicht wieder aufgenommen werden. Falls sich der Durchfall in der Woche nach Abbruch der Behandlung nicht verbessert, ist zu überlegen, den Rat eines Spezialisten (z. B. eines Gastroenterologen) in Anspruch zu nehmen.

##### Ethnische Unterschiede

Wie bei allen anderen Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ist der blutdrucksenkende Effekt von Olmesartanmedoxomil bei Patienten schwarzer Hautfarbe ein wenig geringer als bei Patienten nicht schwarzer Hautfarbe, möglicherweise aufgrund einer höheren Prävalenz eines niedrigen Renin-Spiegels bei hypertensiven Patienten dieser Bevölkerungsgruppe.

##### Schwangerschaft

Eine Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit

# accord Olmesartan Medoxomil Accord 10 mg / 20 mg / 40 mg Filmtabletten

Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

## Sonstiges

Wie bei jedem blutdrucksenkenden Arzneimittel könnte ein übermäßiger Blutdruckabfall bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung 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 Olmesartan Medoxomil Accord nicht einnehmen.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Es ist nicht bekannt, ob bei Kindern ähnliche Wechselwirkungen wie bei Erwachsenen auftreten.

### Wirkungen anderer Arzneimittel auf Olmesartanmedoxomil

#### Andere Antihypertensiva

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

#### 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).

#### Präparate 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, Präparate zur Kaliumsubstitution, kaliumhaltige Elektrolytpräparate oder andere Arzneimittel, die den Serum-Kalium-Spiegel erhöhen können (z. B. Heparin), angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung wird daher nicht empfohlen.

#### Nicht-steroidale Analgetika/Antirheumatika (NSAIDs)

NSAIDs (einschließlich Acetylsalicylsäure in einer Dosierung > 3 g/Tag und COX-2-Hemmer) und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten können synergistisch wirken und somit die glomeruläre Filtrationsrate senken. Bei gleichzeitiger Einnahme von NSAIDs und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten besteht das Risiko akuten Nierenversagens. Eine Überprüfung der Nierenfunktion sowie eine ausreichende Hydratation des Patienten sollten zu Beginn der Behandlung empfohlen werden.

Zusätzlich kann eine solche Kombinationstherapie die blutdrucksenkende Wirkung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten vermindern und so zu einem teilweisen Wirksamkeitsverlust führen.

#### Gallensäurebinder Colesevelam

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

#### Andere Substanzen

Nach der Behandlung mit einem Antazidum (Magnesium-Aluminium-Hydroxid) wurde eine leichte Abnahme 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 mit ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptor-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 Antazidum (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 keine klinisch relevanten inhibitorischen Effekte auf die menschlichen Cytochrom-P450-Enzyme 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4. Es hatte bei Ratten keinen oder einen minimalen Induktionseffekt auf die Cytochrom-P450-Aktivität. Deshalb wurden keine In-vivo-Studien zu Wechselwirkungen mit bekannten Cytochrom-P450-Inhibitoren und -Induktoren durchgeführt, und es sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen Olmesartan und Arzneimitteln, die über die oben genannten Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert werden, zu erwarten.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten 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 vorliegen, so bestehen möglicherweise für diese Arzneimittelklasse vergleichbare Risiken. Sofern ein Fortsetzen der Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten 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 die Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte

# accord Olmesartan Medoxomil Accord 10 mg / 20 mg / 40 mg Filmtabletten

Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe auch Abschnitt 5.3).

Im Falle einer Exposition mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.4).

#### Stillzeit

Olmesartan wird in die Milch lactierender Ratten abgegeben. Es ist nicht bekannt, ob Olmesartan beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Olmesartanmedoxomil in der Stillzeit vorliegen, wird Olmesartanmedoxomil 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 die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Olmesartan Medoxomil Accord hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei Patienten, die Antihypertensiva einnehmen, können bisweilen Schwindel oder Müdigkeit auftreten, wodurch die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt werden kann.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

Unter Olmesartanmedoxomil traten auch mit etwas höherer Inzidenz als unter Placebo auf: Hypertriglyzeridämie (2,0 % versus 1,1 %) und erhöhte Kreatin-Phosphokinase-Werte (1,3 % versus 0,7 %).

##### Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen von Olmesartan Medoxomil Accord aus klinischen Studien, Post-Authorisation-Safety-Studien und Spontanberichten zusammengefasst.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: 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 ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1.

Tabelle 1

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktische Reaktionen	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypertriglyzeridämie	Häufig
	Hyperurikämie	Häufig
	Hyperkaliämie	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl	Häufig
	Kopfschmerzen	Häufig
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Schwindel	Gelegentlich
Herzkrankungen	Angina pectoris	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Hypotonie	Selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Bronchitis	Häufig
	Pharyngitis	Häufig
	Husten	Häufig
	Rhinitis	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gastroenteritis	Häufig
	Diarrhö	Häufig
	Abdominalschmerzen	Häufig
	Übelkeit	Häufig
	Dyspepsie	Häufig
	Erbrechen	Gelegentlich
	Sprue-ähnliche Enteropathie (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Exanthem	Gelegentlich
	Allergische Dermatitis	Gelegentlich
	Urtikaria	Gelegentlich
	Hautausschlag	Gelegentlich
	Pruritus	Gelegentlich
	Angioödem	Selten

# accord Olmesartan Medoxomil Accord 10 mg / 20 mg / 40 mg Filmtabletten

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Skelettmuskel- und Bindegeweberkrankungen	Arthritis	Häufig
	Rückenschmerzen	Häufig
	Skelettschmerzen	Häufig
	Myalgie	Gelegentlich
	Muskelspasmen	Selten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Hämaturie	Häufig
	Harnwegsinfektion	Häufig
	Akutes Nierenversagen	Selten
	Niereninsuffizienz	Selten
Leber- und Gallenerkrankungen	Autoimmunhepatitis*	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen	Häufig
	Schmerzen im Brustkorb	Häufig
	Periphere Ödeme	Häufig
	Grippeähnliche Symptome	Häufig
	Müdigkeit	Häufig
	Gesichtsödeme	Gelegentlich
	Asthenie	Gelegentlich
	Unwohlsein	Gelegentlich
Untersuchungen	Lethargie	Selten
	Erhöhung von Leberenzymen	Häufig
	Erhöhung von Harnstoff im Blut	Häufig
	Erhöhung der der Kreatin-Phosphokinase im Blut	Häufig
	Erhöhung von Kreatinin im Blut	Selten

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

\* Nach Markteinführung wurden Fälle von Autoimmunhepatitis mit einer Latenz von wenigen Monaten bis Jahren berichtet, die nach Absetzen von Olmesartan reversibel waren.

#### Zusätzliche Informationen zu speziellen Patientengruppen

##### **Kinder und Jugendliche**

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

- Epistaxis ist eine bei Kindern häufig (d. h.  $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ) auftretende Nebenwirkung, die bei Erwachsenen nicht berichtet wurde.
- Während der 3-wöchigen doppelblinden Studie traten behandlungsbedingter Schwindel und Kopfschmerzen nahezu doppelt so häufig auf in der Gruppe von Kindern von 6 – 17 Jahren, die Olmesartan in der hohen Dosierung erhielten.

Das Gesamtsicherheitsprofil von Olmesartan bei pädiatrischen Patienten unterscheidet sich nicht wesentlich vom Sicherheitsprofil bei Erwachsenen.

##### Ältere Patienten (65 Jahre oder älter)

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

#### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### **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.

Angaben bezüglich der Dialysierbarkeit von Olmesartan liegen nicht vor.

#### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

##### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonisten, rein  
ATC Code: C09CA08.

##### Wirkmechanismus/ pharmakodynamische Wirkungen

Olmesartanmedoxomil ist ein potenter, oral wirksamer, selektiver Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist (Typ AT<sub>1</sub>). Es ist davon auszugehen, dass alle Wirkungen von Angiotensin II, die über den AT<sub>1</sub>-Rezeptor vermittelt werden, unabhängig vom Ursprung oder Syntheseweg von Angiotensin II, blockiert werden. Der selektive Antagonismus des Angiotensin-II (AT<sub>1</sub>)-Rezeptors führt zum Anstieg des Plasma-Renin-Spiegels und der Angiotensin-I- und -II-Konzentrationen sowie zu einer geringfügigen 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 über den Rezeptortyp 1 (AT<sub>1</sub>) vermittelten Bluthochdrucks.

# accord Olmesartan Medoxomil Accord 10 mg / 20 mg / 40 mg Filmtabletten

## Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

Eine einmal tägliche Gabe von Olmesartanmedoxomil erzielt eine wirksame und gleichmäßige Senkung des Blutdrucks während des 24-stündigen Dosierungsintervalls. Die Einmalgabe führte zu einer ähnlichen Blutdrucksenkung wie die gleiche tägliche Gesamtdosis verteilt auf zwei Einzeldosen.

Bei kontinuierlicher Behandlung wird eine maximale Blutdrucksenkung 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.

In der ROADMAP-Studie (Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention Study) wurde bei 4447 Patienten mit Typ-2-Diabetes, Normoalbuminurie und mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor untersucht, ob die Behandlung mit Olmesartan das Auftreten einer Mikroalbuminurie verzögern kann. Während der medianen Beobachtungsdauer von 3,2 Jahren erhielten die Patienten entweder Olmesartan oder Placebo zusätzlich zu anderen Antihypertensiva, mit Ausnahme von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten.

Für den primären Endpunkt zeigte die Studie zugunsten von Olmesartan eine signifikante Risikoreduktion für die Zeit bis zum Auftreten einer Mikroalbuminurie. Nach Adjustierung der Blutdruckunterschiede war diese Risikoreduktion nicht mehr statistisch signifikant. 8,2 % (178 von 2160) der Patienten in der Olmesartan-Gruppe und 9,8 % (210 von 2139) der Patienten in der Placebo-Gruppe entwickelten eine Mikroalbuminurie.

Bei den sekundären Endpunkten traten kardiovaskuläre Ereignisse bei 96 Patienten (4,3 %) unter Olmesartan und bei 94 Patienten (4,2 %) unter Placebo auf. Die Inzidenz von kardiovaskulärer Mortalität war unter Olmesartan höher als unter Behandlung mit Placebo [15 Patienten (0,7 %) vs. 3 Patienten (0,1 %)], trotz vergleichbarer Raten für nicht-tödlichen Schlaganfall [14 Patienten (0,6 %) vs. 8 Patienten (0,4 %)], nicht-tödlichen Myokardinfarkt [17 Patienten (0,8 %) vs. 26 (1,2 %)] und nicht-kardiovaskulärer Mortalität [11 Patienten (0,5 %) vs. 12 Patienten (0,5 %)]. Die Gesamt-

mortalität unter Olmesartan war numerisch erhöht [26 Patienten (1,2 %) vs. 15 Patienten (0,7 %)], was vor allem durch eine höhere Anzahl an tödlichen kardiovaskulären Ereignissen bedingt ist.

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

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

## Kinder und Jugendliche

Die blutdrucksenkende Wirkung von Olmesartan bei Kindern und Jugendlichen wurde in einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie mit 302 Patienten mit Hypertonie im Alter zwischen 6 und 17 Jahren untersucht. Die Studienpopulation bestand aus einer Kohorte von 112 Patienten ausschließlich schwarzer Hautfarbe und einer Kohorte von 190 Patienten unterschiedlicher Hautfarbe, darunter 38 Patienten schwarzer Hautfarbe. Bei den meisten Patienten lag ätiologisch eine essentielle Hypertonie vor (87 % der Patientengruppe schwarzer Hautfarbe und 67 % der gemischten Gruppe). Patienten mit einem Körpergewicht von 20 bis < 35 kg wurden randomisiert einer Behandlung mit 2,5 mg (niedrige Dosis) oder 20 mg (hohe Dosis) Olmesartan einmal täglich zugeordnet. Patienten mit einem Körpergewicht von  $\geq$  35 kg erhielten randomisiert entweder 5 mg (niedrige Dosis) oder 40 mg (hohe Dosis) Olmesartan einmal täglich. Olmesartan reduzierte sowohl den systolischen als auch den diastolischen Blutdruck signifikant in einer gewichts-adaptierenden und dosisabhängigen Art und Weise. Olmesartan senkte den systolischen Blutdruck sowohl in der niedrigen als auch in der hohen Dosierung gegenüber der Baseline signifikant um 6,6 bzw. 11,9 mmHg. Dieser Effekt wurde

auch in der zweiwöchigen randomisierten Entzugsphase beobachtet. Der mittlere systolische und diastolische Blutdruck zeigte hier in der Placebo-Gruppe verglichen mit der Olmesartan-Gruppe einen statistisch signifikanten Rebound-Effekt. Die Behandlung erwies sich bei Patienten mit primärer und sekundärer Hypertonie als wirksam. Wie bei Erwachsenen fiel die Blutdrucksenkung bei Patienten schwarzer Hautfarbe geringer aus. In der gleichen Studie erhielten 59 Patienten im Alter zwischen 1 und 5 Jahren mit einem Körpergewicht von  $\geq$  5 kg in einer offenen Studienphase drei Wochen lang 0,3 mg/kg Olmesartan einmal täglich; in der anschließenden Doppelblindphase wurden sie randomisiert einer Behandlung mit Olmesartan oder Placebo zugeordnet. Am Ende der zweiten Entzugswoche lagen die mittleren Talwerte des systolischen/diastolischen Blutdrucks in der für die Olmesartan-Behandlung randomisierten Gruppe 3/3 mmHg niedriger; dieser Blutdruckunterschied war nicht statistisch signifikant (95 % C.I. -2 bis 7/-1 bis 7).

## Weitere Informationen

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.

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

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.

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

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder

# accord Olmesartan Medoxomil Accord 10 mg / 20 mg / 40 mg Filmtabletten

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption und Verteilung

Olmesartanmedoxomil 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 Exkrementen 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 eingenommen werden.

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

Olmesartan wird stark (zu 99,7 %) an Plasmaproteine gebunden, jedoch ist das Potenzial 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 vernachlässigbar. Das mittlere Verteilungsvolumen nach intravenöser Gabe ist niedrig (16 – 29 l).

### Biotransformation 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  $^{14}\text{C}$ -markiertem Olmesartanmedoxomil wurden 10 – 16 % der zugeführten Radioaktivität im Urin ausgeschieden (der weitaus größte Teil innerhalb von 24 Stunden nach der Einnahme); der Rest der wiedergefundenen Radioaktivität wurde im

Stuhl ausgeschieden. 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, nach 14-tägiger Mehrfachgabe wurde keine weitere Kumulation festgestellt. Die renale Clearance betrug etwa 0,5 – 0,7 l/h und war unabhängig von der Dosis.

### Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

#### Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Olmesartan wurde bei pädiatrischen hypertensiven Patienten im Alter von 1 bis 16 Jahren untersucht. Die gewichtsbereinigte Clearance von Olmesartan war bei pädiatrischen Patienten ähnlich wie bei erwachsenen Patienten.

Für pädiatrische Patienten mit Nierenfunktionsstörung liegen keine Daten zur Pharmakokinetik vor.

#### Ältere Patienten (65 Jahre oder älter)

Bei Hochdruckpatienten war die AUC im Steady State bei älteren Menschen (65 – 75 Jahre) im Vergleich zu einer jüngeren Gruppe um ca. 35 % und bei sehr alten Menschen ( $\geq 75$  Jahre) um ca. 44 % erhöht. Dies könnte zumindest zum Teil durch eine generell verminderte Nierenfunktion in diesen Patientengruppen 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 liegen keine Untersuchungen zu Olmesartanmedoxomil bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion vor (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

## Arzneimittelwechselwirkungen

### Gallensäurebinder Colesevelam

Die gleichzeitige Einnahme von 40 mg Olmesartanmedoxomil und 3750 mg Colesevelamhydrochlorid führte bei gesunden Probanden für Olmesartan zu einer Reduktion der  $C_{max}$  um 28 % und einer Reduktion der AUC um 39 %. Geringere Effekte, eine Reduktion um 4 % der  $C_{max}$  bzw. 15 % der AUC, 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).

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Ratten und Hunden rief Olmesartanmedoxomil ähnliche Wirkungen wie andere  $\text{AT}_1$ -Rezeptor-Antagonisten und ACE-Hemmer hervor: Anstiege von Harnstoff-N und Kreatinin (durch funktionelle Nierenveränderungen über Blockade der  $\text{A}_1$ -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  $\text{AT}_1$ -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  $\text{AT}_1$ -Rezeptor-Antagonisten sind, scheinen keine klinische Relevanz zu haben.

Wie auch bei anderen  $\text{AT}_1$ -Rezeptor-Antagonisten wurde bei Olmesartanmedoxomil *in vitro* ein Anstieg der Inzidenz von Chromosomenbrüchen bei Zellkulturen festgestellt. In mehreren *In-vivo*-Studien mit Olmesartanmedoxomil wurden bei sehr hohen oralen Dosen von bis zu 2000 mg/kg keine

# accord Olmesartan Medoxomil Accord 10 mg / 20 mg / 40 mg Filmtabletten

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-Jahres-Studie 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-Rezeptor-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 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern

Lactose-Monohydrat

Hyprolose (5.0-16.0 % m/m Hydroxypropoxy-Gruppen) LH-21

Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101)

Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102)

Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

#### Filmüberzug

Talkum

Hypromellose (6cPs)

Titandioxid

### 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

Olmesartan Medoxomil Accord Filmtabletten 10 mg, 20 mg und 40 mg sind in Aluminium-Aluminium-Blisterpäckungen mit 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 und 280 Tabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526KV Utrecht  
Niederlande

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

10 mg: 94472.00.00

20 mg: 94473.00.00

40 mg: 94474.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

11.05.2016

## 10. STAND DER INFORMATION

April 2022

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig