

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord 40 mg/12,5 mg Filmtabletten
Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord 40 mg/25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.
Jede Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette mit 40 mg Olmesartanmedoxomil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid enthält 234 mg Lactose-Monohydrat.

Jede Filmtablette mit 40 mg Olmesartanmedoxomil und 25 mg Hydrochlorothiazid enthält 221 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

40/12,5 mg-Filmtablette: Rötlich-gelbe, ovale Filmtabletten mit der Prägung „OH2“ auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite.

Ungefähre Abmessungen: Länge 15,3 mm, Breite 7,1 mm.

40/25 mg-Filmtablette: Blassrosa, ovale Filmtabletten mit der Prägung „OH3“ auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite.

Ungefähre Abmessungen: Länge 15,3 mm, Breite 7,1 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von essenzieller Hypertonie.

Die Fixkombinationen von Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid 40 mg/12,5 mg und 40 mg/ 25 mg Accord werden bei erwachsenen Patienten angewendet, deren Blutdruck durch Olmesartanmedoxomil 40 mg allein nicht ausreichend kontrolliert wird.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Dosis von Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord 40 mg/12,5 mg oder 40 mg/25 mg beträgt 1 Filmtablette täglich.

Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord 40 mg/ 12,5 mg kann bei Patienten verabreicht werden, deren Blutdruck durch Olmesartanmedoxomil 40 mg allein nicht ausreichend kontrolliert wird.

Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord 40 mg/ 25 mg kann bei Patienten verabreicht werden, deren Blutdruck durch die Fixkombination von Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord 40 mg/ 12,5 mg nicht ausreichend kontrolliert wird.

Zur Vereinfachung der Behandlung können Patienten, die Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid als separate Filmtabletten erhalten, auf Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord 40 mg/12, 5 mg und 40 mg/ 25 mg mit derselben Dosis der beiden Einzelkomponenten umgestellt werden.

Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord 40 mg/12, 5 mg und 40 mg/25 mg können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Bei älteren Patienten wird dieselbe Dosierung der Kombination empfohlen wie bei Erwachsenen. Der Blutdruck muss engmaschig überwacht werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist die Einnahme von Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord kontraindiziert. Die maximale Dosis von Olmesartanmedoxomil bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min) beträgt 20 mg Olmesartanmedoxomil einmal täglich, da bei dieser Patientengruppe nur begrenzte Erfahrungen mit höheren Dosierungen vorliegen; eine regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion wird angeraten.

Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord sind daher in allen Stadien einer eingeschränkten Nierenfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion muss Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4, 5.2). Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, die Diuretika und/oder andere blutdrucksenkende Arzneimittel einnehmen/anwenden, wird eine engmaschige Überwachung von Blutdruck und Nierenfunktion angeraten. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird eine Anfangsdosis von 10 mg Olmesartanmedoxomil einmal täglich empfohlen. Die maximale Dosis darf 20 mg einmal täglich nicht überschreiten. Zur Anwendung von Olmesartanmedoxomil bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Erfahrungen vor. Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord darf daher nicht von Patienten mit mäßig und stark eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.3, 5.2), Cholestase und Gallengangsverschluss (siehe Abschnitt 4.3) angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht belegt. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Die Filmtabletten sind mit einer ausreichenden Menge Flüssigkeit (z.B. einem Glas Wasser) einzunehmen. Die Filmtabletten dürfen nicht gekaut werden und sind täglich zur selben Tageszeit einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen andere Sulfonamid-Derivate (da Hydrochlorothiazid ein Sulfonamid-Derivat ist).

Niereninsuffizienz (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Therapieresistente Hypokaliämie, Hyperkalzämie, Hyponatriämie und symptomatische Hyperurikämie.

Mäßig und stark eingeschränkte Leberfunktion, Cholestase und Gallenwegsobstruktionen (siehe Abschnitt 5.2).

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

Die gleichzeitige Einnahme von Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Intravaskulärer Volumenmangel:

Eine symptomatische Hypotonie kann, insbesondere nach der ersten Dosis, bei Patienten auftreten, bei denen aufgrund einer hochdosierten Diuretikabehandlung, von salzreicher Diät, Durchfall oder Erbrechen ein Volumen- und/oder Natriummangel vorliegt. Solche Zustände müssen daher vor Einnahme von Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord Filmtabletten korrigiert 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 abhängen (z.B. Patienten mit schwerer dekompensierter Herzinsuffizienz oder zugrunde liegender Nierenerkrankung, einschließlich Nierenarterienstenose), wurde eine Behandlung mit Arzneimitteln, die dieses System beeinflussen, mit akuter Hypotonie, Azotämie, Oligurie und in seltenen Fällen mit akutem Nierenversagen in Zusammenhang gebracht.

Renovaskuläre Hypertonie:

Werden Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder arterieller Stenose bei nur einer funktionierenden Niere mit Arzneimitteln behandelt, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, so besteht ein erhöhtes Risiko einer schweren Hypotonie und Niereninsuffizienz.

Eingeschränkte Nierenfunktion und Nierentransplantation:

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance $< 30 \text{ ml/min}$) dürfen Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord Filmtabletten nicht angewendet werden. Die maximale Dosis von Olmesartanmedoxomil bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance $30\text{--}60 \text{ ml/min}$) beträgt 20 mg Olmesartanmedoxomil einmal täglich. Bei solchen Patienten müssen Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord $20 \text{ mg}/12,5 \text{ mg}$ und $20 \text{ mg}/25 \text{ mg}$ jedoch mit Vorsicht angewendet werden und es wird eine regelmäßige Kontrolle der Serum-Kalium-, Kreatinin- und Harnsäurewerte empfohlen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann eine Thiaziddiuretika-assoziierte Azotämie auftreten. Bei einem offensichtlichen Fortschreiten der Niereninsuffizienz ist eine sorgfältige Neubewertung der Therapie erforderlich und ein Absetzen der Diuretikatherapie muss in Erwägung gezogen werden.

Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord sind daher in allen Stadien einer eingeschränkten Nierenfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord bei Patienten kurz nach einer Nierentransplantation vor.

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

Es gibt Hinweise darauf, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorblockern oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Verminderung der Nierenfunktion (einschließlich akutes Nierenversagen) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorblockern oder Aliskiren wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn eine Therapie mit dualer Blockade als absolut notwendig erachtet wird, darf diese nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter engmaschiger Kontrolle von Nierenfunktion, Elektrolyten und Blutdruck erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorblocker dürfen bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

Eingeschränkte Leberfunktion:

Zur Anwendung von Olmesartanmedoxomil bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion liegen derzeit keine Erfahrungen vor. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion beträgt die maximale Dosis 20 mg Olmesartanmedoxomil.

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

Daher ist die Anwendung von Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord bei Patienten mit mäßig bis stark eingeschränkter Leberfunktion, Cholestase und Gallenwegsobstruktionen kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 5.2). Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion muss die Anwendung mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie:

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

Primärer Aldosteronismus:

Patienten mit primärem Aldosteronismus sprechen allgemein nicht auf Antihypertonika an, deren Wirkung auf der Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems beruht. Bei solchen Patienten wird die Anwendung von Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord daher nicht empfohlen.

Metabolische und endokrine Effekte:

Die Behandlung mit Thiazid 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 Thiazidtherapie manifest werden.

Erhöhungen der Cholesterin- und Triglyceridspiegel sind unerwünschte Wirkungen, die bekanntermaßen mit einer Thiazidtherapie in Verbindung gebracht werden.

Bei einigen Patienten kann unter der Behandlung mit Thiazid eine Hyperurikämie auftreten oder ein Gichtanfall ausgelöst werden.

Störungen des Elektrolythaushalts:

Wie bei allen Patienten unter Diuretika-Therapie müssen regelmäßig in geeigneten Abständen die Serumelektrolyte bestimmt werden.

Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können ein Ungleichgewicht im Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt (einschließlich Hypokaliämie, Hyponatriämie und hypochlorämische Alkalose) verursachen. Warnsignale im Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt sind Mundtrockenheit, Durst,

Schwäche, Lethargie, Schläfrigkeit, Rastlosigkeit, 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 mit schneller 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 (AT₁) durch die Olmesartanmedoxomil-Komponente in Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord zu einer Hyperkaliämie kommen, vor allem bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus. Bei Risikopatienten wird eine adäquate Überwachung der Serumkaliumspiegel angeraten. Kaliumsparende Diuretika, Kaliumergänzungspräparate oder kaliumhaltige Salzersatzpräparate und andere Arzneimittel, die den Serumkaliumspiegel erhöhen können (z. B. Heparin), dürfen nur mit Vorsicht zusammen mit Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord gegeben werden (siehe Abschnitt 4.5).

Es gibt keine Hinweise darauf, dass Olmesartanmedoxomil eine Diuretika-induzierte Hyponatriämie reduzieren 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 Serumcalciumspiegels führen, ohne dass Störungen des Calciumstoffwechsels bekannt sind. Eine Hyperkalziämie kann ein Hinweis auf einen latenten Hyperparathyreoidismus sein. Vor Durchführung von Funktionstests der Nebenschilddrüse müssen Thiazide abgesetzt werden.

Thiazide erhöhen nachweislich die renale Magnesiumausscheidung, was zu einer Hypomagnesiämie führen kann.

Bei ödematösen Patienten kann bei heißem Wetter eine Verdünnungshyponatriämie auftreten.

Lithium:

Wie bei anderen Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten wird bei Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord eine Kombination mit Lithium nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Sprue-ähnliche Enteropathie:

In sehr seltenen Fällen wurde bei Patienten, die Olmesartan einnahmen, einige Monate bis Jahre nach Therapiebeginn eine schwere, chronische Diarrhö mit erheblichem Gewichtsverlust berichtet. Hierbei handelt es sich möglicherweise um eine verzögerte lokale Überempfindlichkeitsreaktion.

Darmbiopsien zeigten bei diesen Patienten häufig eine Zottenatrophie. Falls Patienten während der Behandlung mit Olmesartan die beschriebenen Symptome entwickeln und falls keine andere offensichtliche Ätiologie vorliegt, muss die Behandlung mit Olmesartan sofort und dauerhaft beendet werden. Falls sich die Durchfälle innerhalb einer Woche nach Behandlungsende nicht bessern, muss die Einholung von weiterem fachärztlichem Rat (z. B. eines Gastroenterologen) in Betracht gezogen werden.

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), Akute Myopie und sekundäres Engwinkelglaukom:

Das Sulfonamid Hydrochlorothiazid kann eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, akuter transienter Myopie und akutem Engwinkelglaukom führt. Zu den Symptomen zählen eine akut einsetzende verminderte Sehschärfe und Augenschmerzen, die typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Behandlungsbeginn auftreten. Ein unbehandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen.

Als Erstmaßnahme ist Hydrochlorothiazid so schnell wie möglich abzusetzen. Umgehende medizinische oder operative Behandlungen müssen in Betracht gezogen werden, wenn der Augennendruck unkontrolliert bleibt. Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten

Engwinkelglaukoms können auch bekannte Sulfonamid- oder Penicillinallergien sein.

Ethnische Unterschiede:

Wie bei allen anderen Präparaten, die Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten enthalten, ist auch bei Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord die blutdrucksenkende Wirkung bei Patienten schwarzer Hautfarbe etwas geringer als bei anderen Patienten. Dies ist möglicherweise durch die höhere Prävalenz niedriger Renin-Spiegel bei Bluthochdruckpatienten in dieser Bevölkerungsgruppe bedingt.

Schwangerschaft:

Eine Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten darf nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Soweit eine Fortführung der Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten nicht als zwingend erforderlich angesehen wird, müssen Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch auf ein anderes blutdrucksenkendes Präparat mit bewährtem Sicherheitsprofil bei Schwangeren umgestellt werden. Bei Feststellung einer Schwangerschaft 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).

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

In zwei epidemiologischen Studien auf der Grundlage des dänischen nationalen Krebsregisters wurde ein erhöhtes Risiko von nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC) [Basalzellkarzinom (BCC) und Plattenepithelkarzinom (SCC)] mit steigender kumulativer Dosis von Hydrochlorothiazid (HCTZ) beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von HCTZ könnten zur Entstehung von NMSC beitragen.

Patienten, die HCTZ einnehmen, sollten über das NMSC-Risiko informiert werden, und es sollte ihnen geraten werden, ihre Haut regelmäßig auf neue Läsionen zu prüfen und unverzüglich alle verdächtigen Hautveränderungen zu melden. Den Patienten sollten mögliche vorbeugende Maßnahmen empfohlen werden, um das Risiko von Hautkrebs zu minimieren; z. B. Einschränkung der Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung oder im Fall einer Exposition Verwendung eines angemessenen Sonnenschutzes. Verdächtige Hautveränderungen sollten unverzüglich untersucht werden, ggf. einschließlich histologischer Untersuchungen von Biopsien. Bei Patienten, bei denen bereits ein NMSC aufgetreten ist, sollte die Verwendung von HCTZ überprüft werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Sonstige:

Wie bei anderen Antihypertensiva könnte ein übermäßiger Blutdruckabfall bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder ischämischer zerebrovaskulärer 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 Thiaziddiuretika berichtet.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mögliche Wechselwirkungen im Zusammenhang mit der Wirkstoffkombination in Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord:

Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel wird nicht empfohlen

Lithium:

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lithium und Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern (ACE-Hemmern) bzw. Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten wurde ein reversibler Anstieg der Serumkonzentration und Toxizität von Lithium berichtet. Zudem verringern Thiazide die renale Clearance von Lithium und können infolgedessen das Risiko einer Lithiumtoxizität erhöhen. Die Kombination von Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord und Lithium wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn sich eine solche Kombinationsbehandlung als notwendig erweist, wird eine sorgfältige Kontrolle des Serum-Lithiumspiegels empfohlen.

Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel muss mit Vorsicht erfolgen

Baclofen:

Es kann zu einer Potenzierung der blutdrucksenkenden Wirkung kommen.

Nichtsteroidale Antirheumatika:

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

Bei manchen Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion (z.B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Verabreichung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und Substanzen, die die Cyclooxygenase hemmen, zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, das meistens reversibel ist. Daher ist die Kombination insbesondere bei älteren Patienten mit Vorsicht anzuwenden. Die Patienten müssen ausreichend mit Flüssigkeit versorgt werden, und eine Überprüfung der Nierenfunktion nach Beginn der gleichzeitigen Anwendung und regelmäßig danach wird empfohlen.

Bei gleichzeitiger Anwendung folgender Arzneimittel ist Folgendes zu berücksichtigen

Amifostin:

Es kann zu einer Potenzierung der blutdrucksenkenden Wirkung kommen.

Andere Antihypertensiva:

Die blutdrucksenkende Wirkung von Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord kann durch die gleichzeitige Anwendung anderer Antihypertensiva verstärkt werden.

Alkohol, Barbiturate, Narkotika oder Antidepressiva:

Es kann zu einer Verstärkung einer orthostatischen Hypotonie kommen.

Mögliche Wechselwirkungen in Zusammenhang mit Olmesartanmedoxomil

Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel wird nicht empfohlen

ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorblocker 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-Rezeptorblockern oder Aliskiren mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und verminderter Nierenfunktion (einschließlich akutes Nierenversagen) assoziiert ist als die Anwendung eines einzelnen auf das RAAS einwirkenden Wirkstoffs (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Arzneimittel, die den Kaliumspiegel beeinflussen:

Aufgrund der Erfahrung mit anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-System einwirken, kann geschlossen werden, dass es durch die gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumergänzungspräparaten, kaliumhaltigen Präparaten zur Salzsubstitution oder anderen Arzneimitteln, die den Serum-Kaliumspiegel erhöhen können (z. B. Heparin, ACE-Hemmer), zu einer Erhöhung des Serum-Kaliumspiegels kommen kann (siehe Abschnitt 4.4). Wenn Arzneimittel, die den Kaliumspiegel beeinflussen, in Kombination mit Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord verschrieben werden, wird eine regelmäßige Kontrolle des Serum-Kaliumspiegels empfohlen.

Gallensäurebinder Colesevelam:

Die gleichzeitige Verabreichung des gallensäurebindenden Wirkstoffes Colesevelamhydrochlorid verringert die systemische Exposition und die maximale Plasmakonzentration von Olmesartan und reduziert die Halbwertszeit. Eine Einnahme von Olmesartanmedoxomil mindestens vier Stunden vor der Gabe von Colesevelamhydrochlorid reduzierte den Wechselwirkungseffekt. Daher muss eine Anwendung von Olmesartanmedoxomil mindestens vier Stunden vor Colesevelamhydrochlorid in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Zusätzliche Informationen

Nach der Behandlung mit einem Antazidum (Aluminium-Magnesium-Hydroxid) wurde eine leichte Abnahme der Bioverfügbarkeit von Olmesartan beobachtet.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Olmesartanmedoxomil und Pravastatin hatte bei gesunden Probanden keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik der beiden Wirkstoffe.

Olmesartan zeigte *in vitro* keinen klinisch relevanten inhibitorischen Effekt auf die menschlichen Cytochrom-P450-Enzyme 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4 und bei Ratten keinen oder nur einen minimalen Induktionseffekt auf die Cytochrom- P450-Aktivität. Klinisch relevante Wechselwirkungen zwischen Olmesartan und Arzneimitteln, die über die oben genannten Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert werden, sind nicht zu erwarten.

Mögliche Wechselwirkungen in Zusammenhang mit Hydrochlorothiazid:

Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel wird nicht empfohlen

Arzneimittel, die den Kaliumspiegel 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, Laxantien, Kortikosteroide, ACTH, Amphotericin, Carbenoxolon, Penicillin G-Natrium oder Salicylsäurederivate). Eine solche gleichzeitige Anwendung wird daher nicht empfohlen.

Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel muss mit Vorsicht erfolgen

Calciumsalze:

Aufgrund einer verminderten Ausscheidung können Thiaziddiuretika zu einem Anstieg der Serum-Calciumspiegel führen. Falls eine Verschreibung von Calciumergänzungspräparaten erforderlich ist, müssen die Serum-Calciumspiegel überwacht und die Calciumdosierung entsprechend angepasst werden.

Colestyramin- und Colestipolharz:

In Gegenwart von Anionenaustauscherharzen ist die Resorption von Hydrochlorothiazid beeinträchtigt.

Digitalisglykoside:

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

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

Eine regelmäßige Überwachung des Serumkaliums und des EKGs wird empfohlen, wenn Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, deren Wirkung durch Störungen im Serum-Kaliumhaushalt beeinflusst wird (z. B. Digitalisglykoside und Antiarrhythmika). Dasselbe gilt für die nachfolgend aufgeführten Arzneimittel, die Torsades de pointes (ventrikuläre Tachykardie) induzieren (einschließlich einiger Antiarrhythmika), da 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 i.v., Halofantrin, Mizolastin, Pentamidin, Sparfloxazin, Terfenadin, Vincamin i.v.)

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

Die Wirkung von nicht-depolarisierenden Skelettmuskelrelaxanzien kann durch Hydrochlorothiazid verstärkt werden.

Anticholinergika (z. B. Atropin, Biperiden):

Die Bioverfügbarkeit von Diuretika vom Thiazidtyp kann durch eine Verringerung der Magen- und Darmmotilität und durch Verlangsamung der Magenentleerung erhöht werden.

Antidiabetika (orale Arzneimittel und Insulin):

Die Behandlung mit einem Thiazid kann die Glukosetoleranz beeinflussen. Eine Dosisanpassung des Antidiabetikums kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

Metformin:

Metformin ist mit Vorsicht anzuwenden, da durch ein mögliches funktionales Nierenversagen in Verbindung mit Hydrochlorothiazid das Risiko einer Laktatazidose besteht.

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 sein.

Arzneimittel, die zur Behandlung von Gicht 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. Möglicherweise ist eine Erhöhung der Dosis von Probenecid oder Sulfinpyrazon erforderlich. Die gleichzeitige Anwendung eines Thiazids kann zu einem vermehrten Auftreten 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 gichtartigen Komplikationen erhöhen.

Tetracycline:

Die gleichzeitige Anwendung von Tetracyclinen und Thiaziden erhöht das Risiko eines Tetracyclin-induzierten Anstiegs des Harnstoffs. Diese Wechselwirkung trifft wahrscheinlich nicht auf Doxycyclin zu.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Aufgrund der Wirkungen der einzelnen Wirkstoffe dieses Kombinationspräparats in der Schwangerschaft wird die Einnahme von Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord während des ersten Schwangerschaftstrimesters nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist die Einnahme von Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Olmesartanmedoxomil:

Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Es liegen keine schlüssigen epidemiologischen Daten bezüglich des teratogenen Risikos einer Anwendung von ACE-Hemmern im ersten Schwangerschaftstrimester vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Zwar liegen keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten vor, bei dieser Arzneimittelklasse bestehen jedoch möglicherweise vergleichbare Risiken. Soweit eine Fortführung der Behandlung mit Angiotensin-Rezeptorblockern nicht als zwingend erforderlich angesehen wird, müssen Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch auf ein anderes blutdrucksenkendes Präparat mit bewährtem Sicherheitsprofil bei Schwangeren umgestellt werden. Bei Feststellung einer Schwangerschaft ist die Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters beim Menschen fetotoxische Wirkungen (herabgesetzte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) sowie toxische Wirkungen auf das Neugeborene (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat. (Siehe auch Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“.) Falls es ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester zu einer Exposition mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten gekommen ist, werden Ultraschallkontrollen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten eingenommen haben, sind engmaschig auf Hypotonie zu überwachen (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

Hydrochlorothiazid:

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft, insbesondere während des ersten Trimesters, vor. Die 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.

Hydrochlorothiazid darf nicht bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder Präeklampsie angewendet werden, da das Risiko eines reduzierten Plasmavolumens und einer plazentalen Hypoperfusion besteht, ohne dass der Krankheitsverlauf günstig beeinflusst wird.

Bei Schwangeren mit essenzieller Hypertonie darf Hydrochlorothiazid nur in den seltenen Fällen angewendet werden, in denen keine andere Behandlung möglich ist.

Stillzeit:

Olmesartanmedoxomil:

Da keine Informationen zur Einnahme von Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord während der Stillzeit vorliegen, wird eine solche nicht empfohlen. Während des Stillens, vor allem von Neugeborenen oder Frühgeborenen, sind alternative Therapien mit einem besser etablierten Sicherheitsprofil vorzuziehen.

Hydrochlorothiazid:

Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. In hohen Dosierungen, die eine intensive Diurese bewirken, können Thiazide die Milchproduktion hemmen. Die Einnahme von Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord während der Stillzeit angewendet werden, muss die Dosis so niedrig wie möglich gehalten werden.

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

Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord haben einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei Patienten, die Antihypertensiva einnehmen, können gelegentlich Schwindelgefühle oder Müdigkeit auftreten, die das Reaktionsvermögen beeinträchtigen können.

4.8 Nebenwirkungen

Die bei der Behandlung mit Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen (2,9%), Schwindelgefühl (1,9%) und Müdigkeit (1,0%).

Hydrochlorothiazid kann einen Volumenmangel verursachen oder verstärken, welcher zu Elektrolytstörungen führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Die Sicherheit von Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord wurde in klinischen Studien mit 3709 Patienten untersucht, die mit Olmesartanmedoxomil in Kombination mit Hydrochlorothiazid behandelt wurden.

Weitere Nebenwirkungen, die für die Fixkombination von Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid in den niedrigeren Dosierstärken 20 mg/12,5 mg und 20 mg/25 mg berichtet wurden, können potentielle Nebenwirkungen von Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord sein.

In der unten stehenden Tabelle sind sowohl die Nebenwirkungen von Olmesartan

Medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord aus klinischen Studien, Anwendungsbeobachtungen und Spontanberichten als auch die Nebenwirkungen der Einzelsubstanzen Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid basierend auf ihren bekannten Sicherheitsprofilen zusammengefasst.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen wurden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit	Olmesartan	HCTZ
		Olmesartan Medoxomil/ Hydrochlorothiazid Accord		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sialadenitis			Selten
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)			Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Aplastische Anämie			Selten
	Knochenmarksdepression			Selten
	Hämolytische Anämie			Selten
	Leukopenie			Selten
	Neutropenie/ Agranulozytose			Selten
Erkrankungen des Immunsystems	Thrombozytopenie		Gelegentlich	Selten
	Anaphylaktische Reaktionen		Gelegentlich	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie			Gelegentlich
	Glukosurie			Häufig
	Hyperkalziämie			Häufig
	Hypercholesterinämie	Gelegentlich		Sehr häufig
	Hyperglykämie			Häufig
	Hyperkaliämie		Selten	
	Hypertriglyceridämie	Gelegentlich	Häufig	Sehr häufig
	Hyperurikämie	Gelegentlich	Häufig	Sehr häufig
	Hypochlorämie			Häufig
	Hypochlorämische Alkalose			Sehr selten
	Hypokaliämie			Häufig
	Hypomagnesiämie			Häufig
Psychiatrische Erkrankungen	Hyponatriämie			Häufig
	Hyperamylasiämie			Häufig
	Apathie			Selten
	Depression			Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Unruhe			Selten
	Schlafstörungen			Selten
	Verwirrheitszustand			Häufig
	Konvulsionen			Selten
	Bewusstseinsstörungen (wie	Selten		

	z.B. Bewusstseinsverlust)			
	Schwindel/Benommenheit	Häufig	Häufig	Häufig
	Kopfschmerzen	Häufig	Häufig	Selten
	Appetitverlust			Gelegentlich
	Parästhesie			Selten
	Lagerungsschwindel	Gelegentlich		
	Somnolenz	Gelegentlich		
	Synkope	Gelegentlich		
Augenerkrankungen	Verminderte Bildung von Tränenflüssigkeit			Selten
	Vorübergehendes verschwommenes Sehen			Selten
	Verschlechterung einer vorbestehenden Myopie			Gelegentlich
	Akute Myopie, akutes Engwinkelglaukom			Nicht bekannt
	Xanthopsie			Selten
	Aderhauterguss			Nicht bekannt
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Schwindel	Gelegentlich	Gelegentlich	Selten
Herzerkrankungen	Angina pectoris		Gelegentlich	
	Herzarrhythmien			Selten
	Palpitationen	Gelegentlich		
Gefäßerkrankungen	Embolie			Selten
	Hypotonie	Gelegentlich	Selten	
	Nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitis)			Selten
	Orthostatische Hypotonie	Gelegentlich		Gelegentlich
	Thrombose			Selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Bronchitis		Häufig	
	Husten	Gelegentlich	Häufig	
	Dyspnoe			Selten
	Interstitielle Pneumonie			Selten
	Pharyngitis		Häufig	
	Lungenödem			Selten
	Atemnot			Gelegentlich
	Rhinitis		Häufig	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen	Gelegentlich	Häufig	Häufig
	Obstipation			Häufig
	Diarrhö	Gelegentlich	Häufig	Häufig
	Dyspepsie	Gelegentlich	Häufig	
	Magenreizung			Häufig
	Gastroenteritis		Häufig	
	Meteorismus			Häufig
	Übelkeit	Gelegentlich	Häufig	Häufig
	Pankreatitis			Selten
	Paralytischer Ileus			Sehr selten
	Erbrechen	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig
Sprue-ähnliche Enteropathie		Sehr selten		

	(siehe Abschnitt 4.4)			
Leber- und Gallenerkrankungen	Akute Cholezystitis			Selten
	Gelbsucht (intrahepatischer cholestatischer Ikterus)			Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Allergische Dermatitis		Gelegentlich	
	Anaphylaktische Hautreaktionen			Selten
	Angioneurotische Ödeme	Selten	Selten	
	Kutane Lupuserythematoses-artige Reaktionen			Selten
	Ekzem	Gelegentlich		
	Erythem			Gelegentlich
	Exanthem		Gelegentlich	
	Photosensibilitätsreaktionen			Gelegentlich
	Pruritus		Gelegentlich	Gelegentlich
	Purpura			Gelegentlich
	Hautausschlag	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
	Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematoses			Selten
	Toxische epidermale Nekrolyse			Selten
	Urtikaria	Selten	Gelegentlich	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelenkschmerzen	Gelegentlich		
	Arthritis		Häufig	
	Rückenschmerzen	Gelegentlich	Häufig	
	Muskelspasmen	Gelegentlich	Selten	
	Muskelschwäche			Selten
	Myalgie	Gelegentlich	Gelegentlich	
	Schmerzen in den Extremitäten	Gelegentlich		
	Parese			Selten
	Skelettschmerzen		Häufig	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Akutes Nierenversagen	Selten	Selten	
	Hämaturie	Gelegentlich	Häufig	
	Interstitielle Nephritis			Selten
	Niereninsuffizienz		Selten	
	Nierenfunktionsstörungen			Selten
	Harnwegsinfektionen		Häufig	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Erektile Dysfunktion	Gelegentlich		Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	Häufig	Gelegentlich	
	Schmerzen im Brustkorb	Häufig	Häufig	
	Gesichtsödem		Gelegentlich	
	Erschöpfung	Häufig	Häufig	
	Fieber			Selten
	Grippeähnliche Symptome		Häufig	
	Lethargie		Selten	
	Unwohlsein	Selten	Gelegentlich	
	Schmerzen		Häufig	
	Periphere Ödeme	Häufig	Häufig	
	Schwächegefühl	Gelegentlich		

Untersuchungen	Erhöhte Alanin-Aminotransferase	Gelegentlich		
	Erhöhte Aspartat-Aminotransferase	Gelegentlich		
	Erhöhte Calciumwerte im Blut	Gelegentlich		
	Erhöhte Kreatininwerte im Blut	Gelegentlich	Selten	Häufig
	Erhöhte Kreatinphosphokinase-Werte im Blut		Häufig	
	Erhöhte Glukosewerte im Blut	Gelegentlich		
	Erniedrigter Bluthämatokrit	Selten		
	Erniedrigtes Bluthämoglobin	Selten		
	Erhöhte Lipidwerte im Blut	Gelegentlich		
	Erniedrigte Kaliumwerte im Blut	Gelegentlich		
	Erhöhte Kaliumwerte im Blut	Gelegentlich		
	Erhöhte Harnstoffwerte im Blut	Gelegentlich	Häufig	Häufig
	Erhöhter Harnstoff-Stickstoff im Blut	Selten		
	Erhöhter Harnsäurewert im Blut	Selten		
	Erhöhte Gammaglutamyltransferase	Gelegentlich		
Erhöhte Leberenzym-Werte		Häufig		

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitt 4.4 und 5.1).

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

Zu den Auswirkungen einer Überdosierung mit Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord oder deren Behandlung liegen keine spezifischen Informationen vor. Der Patient muss engmaschig überwacht und es muss eine symptomatische und unterstützende Behandlung erfolgen. Das Vorgehen hängt von der Zeit, die seit der Einnahme vergangen ist, und von der Schwere der Symptome ab. Empfohlene Maßnahmen sind u. a. das Herbeiführen von Erbrechen und/oder eine Magenspülung. Aktivkohle kann bei der Behandlung einer Überdosierung von Nutzen sein. Serumelektrolyte und -kreatinin sind ständig zu überwachen. Bei Auftreten einer Hypotonie muss der Patient in Rückenlage gebracht und rasch eine Salz- und Volumensubstitution vorgenommen werden.

Die wahrscheinlichsten Symptome einer Olmesartanmedoxomil-Überdosierung sind Hypotonie und Tachykardie; es könnte auch eine Bradykardie auftreten. Eine Überdosierung mit Hydrochlorothiazid ist mit einem Elektrolytverlust (Hypokaliämie, Hypochlorämie) und einer Dehydrierung infolge exzessiver Diurese verbunden. Die häufigsten Anzeichen und Symptome einer Überdosierung sind Übelkeit und Schläfrigkeit. Hypokaliämie kann zu Muskelkrämpfen führen und/oder Herzrhythmusstörungen verstärken, die im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Gabe von Digitalisglykosiden oder bestimmten Antiarrhythmika auftreten.

Es liegen keine Angaben bezüglich der Dialysierbarkeit von Olmesartan oder Hydrochlorothiazid vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonisten und Diuretika, ATC-Code: C09DA08.

Wirkmechanismus / Pharmakodynamische Wirkungen

Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord sind eine Kombination aus einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, Olmesartanmedoxomil, und einem Thiaziddiuretikum, Hydrochlorothiazid. Die Kombination dieser Wirkstoffe besitzt eine additive antihypertensive Wirkung, d.h. der Blutdruck wird stärker gesenkt als durch jeden einzelnen Wirkstoff allein.

Die einmal tägliche Anwendung von Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord bewirkt eine wirksame und gleichmäßige Senkung des Blutdrucks während des 24-stündigen Dosierungsintervalls.

Olmesartanmedoxomil ist ein oral wirksamer selektiver Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist (Typ AT₁). Angiotensin II ist das primäre vasoaktive Hormon des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und spielt eine wesentliche Rolle in der Pathophysiologie der Hypertonie. Die Wirkungen von Angiotensin II umfassen Vasokonstriktion, Stimulation der Synthese und Ausschüttung von Aldosteron sowie kardiale Stimulation und renale Natrium-Rückresorption. Olmesartan blockiert die vasokonstriktorisches und Aldosteron-sezernierenden Wirkungen von Angiotensin II, indem es dessen Bindung an den AT₁-Rezeptor in Geweben, einschließlich der glatten Gefäßmuskulatur und der Nebenniere, unterbindet. Die Wirkung von Olmesartan ist unabhängig von Ursprung oder Syntheseweg des Angiotensin II. Der selektive Antagonismus des Angiotensin-II-(AT₁)-Rezeptors durch Olmesartan führt zum Anstieg des Plasma-Renin-Spiegels und der Konzentrationen von Angiotensin I und II sowie zu einer geringen Abnahme der Plasma-Aldosteron-Konzentration.

Bei Hypertonie bewirkt Olmesartanmedoxomil eine dosisabhängige, lang anhaltende Senkung des arteriellen Blutdrucks. Es liegen keine Hinweise auf eine First-Dose-Hypotonie, auf eine Tachyphylaxie bei langfristiger Anwendung oder auf eine Rebound-Hypertonie nach abrupter Beendigung der Behandlung vor.

Die einmal tägliche Gabe von Olmesartanmedoxomil bewirkt eine wirksame und gleichmäßige Senkung des Blutdrucks während des 24-stündigen Dosierungsintervalls. Die einmal tägliche Einnahme führte zu einer ähnlichen Blutdrucksenkung wie die Gabe der gleichen Tagesdosis verteilt auf zwei Einzelgaben.

Bei kontinuierlicher Einnahme wird eine maximale Blutdrucksenkung innerhalb von 8 Wochen nach Therapiebeginn erreicht. Ein wesentlicher Teil der Blutdrucksenkung wird jedoch bereits nach zwei Behandlungswochen beobachtet.

Der Effekt von Olmesartanmedoxomil auf die Mortalität und Morbidität ist bisher nicht bekannt.

In der ROADMAP-Studie (Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention), an der 4447 Patienten mit Typ-2-Diabetes, Normoalbuminurie und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor teilnahmen, wurde untersucht, ob die Behandlung mit Olmesartan das Auftreten einer Mikroalbuminurie hinauszögern kann. Während der medianen Nachbeobachtungszeit von 3,2 Jahren erhielten die Patienten entweder Olmesartan oder ein Placebo zusätzlich zu anderen Antihypertensiva, mit Ausnahme von ACE-Hemmern oder ARB.

Bezüglich des primären Endpunkts zeigte die Studie in der Zeit bis zum Auftreten einer Mikroalbuminurie eine signifikante Risikoreduktion zugunsten von Olmesartan. Nach Bereinigung um 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.

Bezüglich der sekundären Endpunkte 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 Placebo (15 Patienten (0,7%) vs. 3 Patienten (0,1%)), trotz einer vergleichbaren Häufigkeit von nicht tödlichem Schlaganfall (14 Patienten (0,6%) vs. 8 Patienten (0,4%)), nicht tödlichem Myokardinfarkt (17 Patienten (0,8%) vs. 26 Patienten (1,2%)) und nicht-kardiovaskulärer Mortalität (11 Patienten (0,5%) vs. 12 Patienten (0,5%)). Die Gesamtmortalität unter Olmesartan war numerisch höher (26 Patienten (1,2%) vs. 15 Patienten (0,7%)); dies war hauptsächlich durch eine höhere Zahl tödlicher kardiovaskulärer Ereignisse bedingt.

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

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

Hydrochlorothiazid ist ein Thiaziddiuretikum. Der Mechanismus der antihypertensiven Wirkung von Thiaziddiuretika ist nicht vollständig bekannt. Thiazide beeinflussen die Elektrolytrückresorption in den Nierentubuli, wobei sie die Natrium- und Chloridausscheidung in etwa gleichem Ausmaß direkt erhöhen. Die diuretische Wirkung des Hydrochlorothiazids verringert das Plasmavolumen, erhöht die Plasma-Renin-Aktivität und erhöht die Aldosteronsekretion und infolgedessen den Kalium- und Bikarbonatverlust im Urin und senkt den Serumkaliumspiegel. Die Renin-Aldosteron-Verbindung

wird durch Angiotensin II vermittelt. Daher kehrt die gleichzeitige Gabe eines Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten tendenziell den durch Thiaziddiuretika verursachten Kaliumverlustes um. Unter Hydrochlorothiazid setzt die Diurese nach ca. 2 Stunden ein und der maximale Effekt wird nach etwa 4 Stunden erreicht, wobei die Wirkung etwa 6–12 Stunden anhält.

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die Langzeitbehandlung mit Hydrochlorothiazid als Monotherapie das Risiko kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität senkt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Kombination von Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid führt zu einer additiven Senkung des Blutdrucks, die allgemein mit der Dosierung jedes einzelnen Wirkstoffs zunimmt.

In gepoolten placebokontrollierten Studien bewirkte die Einnahme von Kombinationen mit Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid in den Dosierungsstärken 20 mg /12,5 mg und 20 mg /25 mg mittlere Placebo-bereinigte systolische/diastolische Blutdrucksenkungen zwischen 12/7 mmHg und 16/9 mmHg.

Die Verabreichung von 12,5 mg und 25 mg Hydrochlorothiazid an Patienten, deren Blutdruck unter Monotherapie mit 20 mg Olmesartanmedoxomil nicht ausreichend kontrolliert wurde, führte zu einer zusätzlichen Senkung des 24-stündigen systolischen/diastolischen Blutdrucks (ermittelt mittels ambulanter Blutdruckmessungen) um 7/5 mmHg bzw. um 12/7 mmHg im Vergleich zur Olmesartanmedoxomil-Monotherapie. Die zusätzliche mittlere Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks verglichen mit dem Ausgangswert betrug 11/10 mmHg bzw. 16/11 mmHg.

Die Wirksamkeit der Kombinationstherapie mit Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid blieb in der Langzeitbehandlung (ein Jahr) erhalten. Das Absetzen von Olmesartanmedoxomil, mit oder ohne gleichzeitige Hydrochlorothiazid-Therapie, führte nicht zu einer Rebound-Hypertonie.

Die Fixkombinationen von Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid 40 mg/12,5 mg und 40 mg/25 mg wurden in drei klinischen Studien an 1482 hypertensiven Patienten geprüft.

Eine doppelblinde Studie an Patienten mit essenzieller Hypertonie bewertete die Wirksamkeit der Kombinationstherapie Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord 40 mg/12,5 mg im Vergleich zur Monotherapie mit 40 mg Olmesartanmedoxomil (Olmesartanmedoxomil). Primärparameter für die Wirksamkeit war die mittlere Reduktion des diastolischen Blutdrucks im Sitzen. Nach 8 Wochen Behandlung war der systolische/diastolische Blutdruck in der Gruppe, die die Kombination erhielt, um 31,9/18,9 mmHg reduziert, verglichen mit 26,5/15,8 in der Monotherapie-Gruppe ($p < 0,0001$).

In einer doppelblinden, aber nicht kontrolliert durchgeführten zweiten Phase dieser Studie führte die Auftitration von Non-Respondern einer Olmesartanmedoxomil-Monotherapie (Olmesartanmedoxomil) 40 mg auf B Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord 40 mg/12,5 mg sowie einer Behandlung mit Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord 40 mg/12,5 mg auf Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord 40 mg/25 mg zu einer weiteren relevanten Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks. Dies bestätigt, dass die Auftitration ein klinisch relevantes Mittel zur Verbesserung der Blutdruckkontrolle ist.

Eine zweite doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie bewertete die Wirksamkeit einer zusätzlichen Anwendung von Hydrochlorothiazid bei Patienten, deren Blutdruck durch eine achtwöchige Monotherapie mit Olmesartanmedoxomil 40 mg nicht ausreichend kontrolliert wurde. Die Patienten erhielten entweder für weitere 8 Wochen nur Olmesartanmedoxomil 40 mg oder sie bekamen zusätzlich 12,5 mg oder 25 mg Hydrochlorothiazid. Eine vierte Gruppe wurde randomisiert einer Behandlung mit Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord 20 mg/12,5 mg zugeteilt.

Der Zusatz von 12,5 mg oder 25 mg Hydrochlorothiazid führte im Vergleich zur Behandlung mit

Olmesartanmedoxomil 40 mg alleine zu einer weiteren Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks um 5,2/3,4 mmHg ($p < 0,0001$) und 7,4/5,3 mmHg ($p < 0,0001$).

Ein Vergleich zwischen Patienten, die Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord 20 mg/12,5 mg bzw. 40 mg/12,5 mg erhielten, zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied in der Senkung des systolischen Blutdrucks von 2,6 mmHg zugunsten der höheren Dosiskombination ($p=0,0255$). Bei der Senkung des diastolischen Blutdrucks wurde ein Unterschied von 0,9 mmHg beobachtet. Ambulante Blutdrucküberwachungen, basierend auf den mittleren Veränderungen der diastolischen und systolischen Blutdruckwerte über 24 Stunden bei Tag und Nacht bestätigten die Ergebnisse der konventionellen Blutdruckmessungen.

Eine weitere doppelblinde, randomisierte Studie verglich die Wirksamkeit der Kombinationsbehandlung mit Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord 20 mg/25 mg und Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord 40 mg/25 mg bei Patienten, deren Blutdruck nach einer achtwöchigen Therapie mit Olmesartanmedoxomil 40 mg nicht ausreichend kontrolliert war.

Nach 8 Wochen Kombinationstherapie war der systolische/diastolische Blutdruck gegenüber dem Ausgangswert in der mit Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord 20 mg/25 mg behandelten Gruppe um 17,1/10,5 mmHg und in der mit Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord 40 mg/25 mg behandelten Gruppe um 17,4/11,2 mmHg signifikant reduziert. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war bei konventioneller Blutdruckmessung nicht statistisch signifikant, was mit der bekannten flachen Dosis-Wirkungs-Beziehung von Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten wie Olmesartanmedoxomil erklärt werden kann.

Mittels ambulanter Blutdrucküberwachung wurde jedoch ein klinisch bedeutsamer und statistisch signifikanter Unterschied im systolischen und diastolischen Blutdruck über 24 Stunden bei Tag und Nacht zugunsten von Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord 40 mg/25 mg gegenüber Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord 20 mg/25 mg beobachtet.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord war unabhängig von Alter, Geschlecht und Diabetesstatus vergleichbar.

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 und eines Angiotensin-II-Rezeptorblockers untersucht.

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

Beide Studien zeigten keinen signifikant vorteilhaften Effekt in Bezug auf das renale und/oder kardiovaskuläre Behandlungsergebnis und die Mortalität, jedoch ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie.

Aufgrund der vergleichbaren pharmakodynamischen Eigenschaften sind die Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorblocker übertragbar.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorblocker dürfen daher 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 einem Angiotensin-II-Rezeptorblocker bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung von Nutzen ist. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. In der Aliskiren-Gruppe traten kardiovaskuläre Todesfälle und Schlaganfall numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, und unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie und Nierenfunktionsstörung) wurden in der Aliskiren-Gruppe ebenfalls häufiger berichtet als in der Placebo-Gruppe.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71 533 Fällen von BCC und 8 629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1 430 833 bzw. 172 462 Personen. Eine hohe HCTZ-Dosierung ($\geq 50\,000$ mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95% Konfidenzintervall: 1,23-1,35) für BCC und 3,98 (95 % Konfidenzintervall: 3,68-4,31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber HCTZ: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63 067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95% Konfidenzintervall: 1,7-2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition ($\sim 25\,000$ mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0-4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis ($\sim 100\,000$ mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7-10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Olmesartanmedoxomil:

Olmesartanmedoxomil ist ein Prodrug. Es wird während der Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt durch Esterasen in der Darmschleimhaut und im Pfortaderblut rasch in den pharmakologisch aktiven Metaboliten umgewandelt. Im Plasma und in den Ausscheidungen wurden kein intaktes Olmesartanmedoxomil und keine intakte Medoxomil-Seitenkette gefunden. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Olmesartan aus einer Filmtablettenzubereitung betrug 25,6%.

Die mittlere maximale Plasmakonzentration (C_{\max}) von Olmesartan wird innerhalb von etwa 2 Stunden nach oraler Gabe von Olmesartanmedoxomil erreicht; die Olmesartan-Plasmakonzentrationen steigen in etwa linear mit der 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.

In der Pharmakokinetik von Olmesartan wurden keine relevanten geschlechtsspezifischen Unterschiede beobachtet.

Olmesartan wird stark (zu 99,7 %) an Plasmaproteine gebunden, das Potential für klinisch signifikante Wechselwirkungen durch Verdrängung aus der Eiweißbindung zwischen Olmesartan und anderen stark proteingebundenen gleichzeitig verabreichten Wirkstoffen ist jedoch gering (dies wird auch durch das Fehlen einer klinisch signifikanten Wechselwirkung zwischen Olmesartanmedoxomil und Warfarin bestätigt). Die Bindung von Olmesartan an Blutzellen ist vernachlässigbar. Das mittlere Verteilungsvolumen nach intravenöser Gabe ist niedrig (16–29 l).

Hydrochlorothiazid:

Nach oraler Gabe von Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid in Kombination betrug die mediane Zeit bis zum Erreichen der maximalen Hydrochlorothiazid-Konzentrationen 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

Olmesartanmedoxomil:

Die Gesamt-Plasmaclearance von Olmesartan betrug typischerweise 1,3 l/h (Variationskoeffizient 19%) und war verglichen mit der Leberdurchblutung relativ langsam (ca. 90 l/h). Nach einer oralen Einzeldosis von ¹⁴C-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. Aus der systemischen Verfügbarkeit von 25,6% lässt sich berechnen, dass das resorbierte Olmesartan sowohl auf renalem (ca. 40%) als auch auf hepatobiliärem Weg (ca. 60%) ausgeschieden wird. Die gesamte wiedergefundene Radioaktivität wurde als Olmesartan identifiziert. Es wurde kein weiterer bedeutender Metabolit nachgewiesen.

Die enterohepatische Rezirkulation von Olmesartan ist minimal. Da ein großer Teil von Olmesartan über die Galle ausgeschieden wird, ist die Anwendung bei Patienten mit Gallenwegsobstruktion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Olmesartan nach oraler Mehrfachgabe variierte zwischen 10 und 15 Stunden. Der Steady-State wurde bereits nach den ersten Dosen erreicht und nach wiederholter Gabe über einen Zeitraum von 14 Tagen wurde keine weitere Akkumulation festgestellt. Die renale Clearance betrug ca. 0,5–0,7 l/h und war unabhängig von der Dosis.

Hydrochlorothiazid:

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

Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord

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

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Ältere Patienten (ab 65 Jahren):

Bei Bluthochdruckpatienten war die AUC von Olmesartan im Steady-State bei älteren Menschen (65–75 Jahre) im Vergleich zu jüngeren Patienten um ca. 35% und bei sehr alten Menschen (≥ 75 Jahre) um ca. 44% erhöht (siehe Abschnitt 4.2). Begrenzte Daten lassen den Schluss zu, dass die systemische Clearance von Hydrochlorothiazid bei gesunden und hypertensiven älteren Patienten im Vergleich zu jungen gesunden Probanden vermindert ist.

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Bei Patienten mit leichter, mäßiger bzw. schwerer Einschränkung der Nierenfunktion nahm die AUC von Olmesartan im Steady-State im Vergleich zu gesunden Personen um 62%, 82% bzw. 179% zu (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4). Die maximale Dosis von Olmesartanmedoxomil bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min) beträgt 20 mg Olmesartanmedoxomil einmal täglich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) wird die Anwendung von Olmesartanmedoxomil nicht empfohlen.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Halbwertszeit von Hydrochlorothiazid verlängert.

Eingeschränkte Leberfunktion:

Nach oraler Einzelgabe lagen die AUC-Werte von Olmesartan bei Patienten mit leicht bzw. mäßig eingeschränkter Leberfunktion um 6% bzw. 65% höher als bei der entsprechenden gesunden Kontrollgruppe. Der ungebundene Anteil von Olmesartan betrug bei gesunden Personen, Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion und Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion 2 Stunden nach der Einnahme 0,26%, 0,34% bzw. 0,41%. Nach wiederholter Gabe war die mittlere AUC von Olmesartan bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion wiederum etwa 65% höher als in der entsprechenden gesunden Kontrollgruppe. Die mittleren C_{\max} -Werte von Olmesartan waren bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion und bei gesunden Personen vergleichbar.

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird eine Anfangsdosis von 10 mg Olmesartanmedoxomil einmal täglich empfohlen. Die maximale Dosis darf 20 mg einmal täglich nicht überschreiten. Es liegen keine Untersuchungen zu Olmesartanmedoxomil bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion vor (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

Die Pharmakokinetik von Hydrochlorothiazid wird durch eine eingeschränkte Leberfunktion nicht signifikant beeinflusst.

Arzneimittelwechselwirkungen

Gallensäurebinder Colesevelam:

Die gleichzeitige Anwendung von 40 mg Olmesartanmedoxomil und 3750 mg Colesevelam-Hydrochlorid führte bei gesunden Personen zu einer Reduktion der C_{\max} von Olmesartan um 28% und einer Reduktion der AUC von Olmesartan um 39%. Weniger ausgeprägte Effekte – eine Reduktion der C_{\max} um 4% und der AUC um 15% – wurden beobachtet, wenn Olmesartanmedoxomil 4 Stunden vor Colesevelam-Hydrochlorid eingenommen wurde. Die Eliminationshalbwertszeit von Olmesartan war um 50–52% reduziert, unabhängig davon, ob die Einnahme gleichzeitig mit oder 4 Stunden vor der von Colesevelam-Hydrochlorid erfolgte (siehe Abschnitt 4.5).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das toxische Potenzial von Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid-Kombinationen wurde in Toxizitätsstudien mit wiederholter oraler Gabe über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten an Ratten und Hunden untersucht. Wie bei jedem einzelnen Wirkstoff und bei anderen Arzneimitteln dieser Wirkstoffklasse war das hauptsächlich toxikologische Zielorgan der Kombination die Niere. Die Kombination aus Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid rief funktionelle Nierenveränderungen (Anstiege von Serum-Harnstoff-Stickstoff und Serum-Kreatinin) hervor. Hohe Dosierungen verursachten bei Ratten und Hunden, vermutlich aufgrund einer Änderung der renalen Hämodynamik, tubuläre De- und Regenerationen in der Niere (reduzierte Nierenperfusion infolge von Hypotonie mit tubulärer Hypoxie und tubulärer Zelldegeneration). Darüber hinaus bewirkte die Kombination aus Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid bei Ratten einen Abfall der roten Blutzellparameter (Erythrozyten, Hämoglobin und Hämatokrit) sowie eine Abnahme des Herzgewichts.

Diese Effekte wurden auch bei anderen AT_1 -Rezeptor-Antagonisten und bei ACE-Hemmern beobachtet und scheinen durch die pharmakologischen Wirkungen hoher Dosierungen von Olmesartanmedoxomil bedingt zu sein. Sie scheinen in den empfohlenen therapeutischen Dosierungen beim Menschen nicht relevant zu sein.

Genotoxische Untersuchungen mit der Kombination aus Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid und den Einzelkomponenten haben keine Anzeichen für eine klinisch relevante genotoxische Aktivität ergeben.

Das karzinogene Potential der Kombination von Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid wurde nicht untersucht, da es keinen Hinweis auf relevante karzinogene Effekte der beiden einzelnen Bestandteile unter klinischen Anwendungsbedingungen gab.

Es gab keine Hinweise auf Teratogenität bei Mäusen oder Ratten, die mit Kombinationen von

Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid behandelt wurden. Wie bei dieser Stoffklasse zu erwarten war, wurde bei Ratten Fetotoxizität (in Form eines signifikant verminderten fetalen Körpergewichts) beobachtet, wenn die Tiere während der Trächtigkeit mit Kombinationen aus Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid behandelt wurden (siehe Abschnitte 4.3, 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Filmtablettenkern:

Hydroxypropylcellulose
Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose
Magnesiumstearat

Filmüberzug:

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol 3000
Talkum
Gelbes Eisenoxid (E172)
Rotes Eisenoxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 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/Hydrochlorothiazid Accord 40/25 mg und 40/12,5 mg Filmtabletten sind in Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen mit 10, 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 280 oder 300 Filmtabletten oder in perforierten Einzeldosis-Blisterpackungen aus Aluminium/Aluminium mit 10, 28, 50 oder 500 Filmtabletten verpackt.

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

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord 40 mg/12,5 mg Filmtabletten – Z.Nr.: 137690
Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazid Accord 40 mg/25 mg Filmtabletten - Z.Nr.: 137691

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09.06.2017

10. STAND DER INFORMATION

08/2020

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.