

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Olmesartan G.L. 5 mg-Filmtabletten
Olmesartan G.L. 10 mg-Filmtabletten
Olmesartan G.L. 20 mg-Filmtabletten
Olmesartan G.L. 40 mg-Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Olmesartan G.L. 5 mg-Filmtabletten

1 Filmtablette enthält 5 mg Olmesartanmedoxomil.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 37,765 mg Lactose-Monohydrat.

Olmesartan G.L. 10 mg-Filmtabletten

1 Filmtablette enthält 10 mg Olmesartanmedoxomil.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 75,53 mg Lactose-Monohydrat.

Olmesartan G.L. 20 mg-Filmtabletten

1 Filmtablette enthält 20 mg Olmesartanmedoxomil.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 151,06 mg Lactose-Monohydrat.

Olmesartan G.L. 40 mg-Filmtabletten

1 Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 302,12 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Olmesartan G.L. 5 mg-Filmtabletten

Weißer, runder, bikonvexer Filmtablette mit der Prägung „OL“ auf einer Seite und „5“ auf der anderen Seite.

Olmesartan G.L. 10 mg-Filmtabletten

Weißer, runder, bikonvexer Filmtablette mit der Prägung „OL 10“ auf einer Seite.

Olmesartan G.L. 20 mg-Filmtabletten

Weißer, runder, bikonvexer Filmtablette mit der Prägung „OL 20“ auf einer Seite.

Olmesartan G.L. 40 mg-Filmtabletten

Weißer, ovaler, bikonvexer Filmtablette mit der Prägung „OL 40“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung essentieller Hypertonie bei Erwachsenen.

Behandlung der 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 von Olmesartanmedoxomil beträgt 10 mg 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 werden 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 ist bei jedem Patienten zu berücksichtigen, ehe eine Änderung des Dosierungsschemas in Erwägung gezogen wird.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Im Allgemeinen ist bei älteren Menschen keine Anpassung der Dosierung erforderlich. Falls eine Dosiserhöhung bis zur maximalen Dosierung von 40 mg täglich erforderlich ist, ist der Blutdruck engmaschig zu überwachen.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Die maximale Dosis beträgt bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 20-60 ml/min) 20 mg Olmesartanmedoxomil einmal täglich, da bei dieser Patientengruppe nur begrenzte Erfahrung mit höheren Dosierungen vorliegt. Olmesartanmedoxomil wird bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min) nicht empfohlen, da bei dieser Patientengruppe nur begrenzte Erfahrung vorliegt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Patienten mit Leberinsuffizienz

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 und die Höchstdosis von 20 mg einmal täglich ist nicht zu überschreiten.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, die schon Diuretika und/oder andere blutdrucksenkende Arzneimittel einnehmen, wird eine engmaschige Überwachung des Blutdrucks und der Nierenfunktion empfohlen.

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Olmesartanmedoxomil bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion vor, daher wird die Anwendung bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Olmesartanmedoxomil darf nicht bei Patienten mit Gallengangobstruktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche (6 bis unter 18 Jahren)

Die empfohlene Anfangsdosis Olmesartanmedoxomil bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis unter 18 Jahren beträgt einmal täglich 10 mg Olmesartanmedoxomil. Bei Kindern, deren Blutdruck bei dieser Dosis nicht ausreichend kontrolliert wird, kann die Dosis auf einmal täglich 20 mg Olmesartanmedoxomil erhöht werden. Wenn eine weitere Blutdrucksenkung erforderlich ist, kann die Dosis von Olmesartanmedoxomil bei Kindern, die ≥ 35 kg wiegen, auf

maximal 40 mg erhöht werden. Bei Kindern, die < 35 kg wiegen, ist die tägliche Dosis von 20 mg nicht zu überschreiten.

Andere pädiatrische Altersgruppen:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Olmesartanmedoxomil bei Kindern im Alter von 1 bis 5 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8 und 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Olmesartanmedoxomil darf bei Kindern unter 1 Jahr aufgrund von Sicherheitsbedenken und fehlenden Daten nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Zur Verbesserung der Compliance wird empfohlen, Olmesartan G.L. täglich zur selben Tageszeit, mit oder ohne eine Mahlzeit einzunehmen. Die Filmtablette ist mit einer ausreichenden Menge Flüssigkeit (z.B. einem Glas Wasser) einzunehmen und nicht zu kauen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Gallengangobstruktion (siehe Abschnitt 5.2)
- Die gleichzeitige Anwendung von Olmesartan G.L. mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) 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 ein Volumen- und/oder Natriummangel aufgrund einer hochdosierten Diuretikabehandlung aufgrund von salzarmer Diät oder aufgrund von Durchfall oder Erbrechen vorliegt. Solche Zustände sind vor Anwendung von Olmesartanmedoxomil auszugleichen.

Andere Zustände mit Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Bei Patienten, deren Gefäßtonus und Nierenfunktion hauptsächlich von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängt (z.B. Patienten mit schwerer dekompensierter Herzinsuffizienz oder zugrundeliegender Nierenerkrankung einschließlich Nierenarterienstenose), wurde bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die dieses System beeinflussen, mit akuter Hypotonie, Azotämie, Oligurie oder in seltenen Fällen einem akuten Nierenversagen in Zusammenhang gebracht. Ein ähnlicher Effekt kann bei Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten nicht ausgeschlossen werden.

Renovaskuläre Hypertonie

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

Eingeschränkte Nierenfunktion und Nierentransplantation

Wenn Olmesartanmedoxomil bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verwendet wird, wird eine regelmäßige Kontrolle der Serumkalium- und Serumkreatininspiegel 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 dieser Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

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, bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, bei 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, ist eine Nutzen-Risiko-Abwägung durchzuführen und mögliche Alternativen zu erwägen (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, fortgeschrittenes 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, nichtsteroidale Antiphlogistika (NSARs, 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 Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

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

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sind bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig anzuwenden.

Lithium

Wie bei anderen Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten wird die 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.

Zöliakie-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 falls keine andere offensichtliche Ätiologie vorliegt, ist die Behandlung mit Olmesartan sofort und dauerhaft zu beenden. Falls sich die Durchfälle innerhalb einer Woche nach Behandlungsende nicht bessern, ist weiterer fachärztlicher Rat (z.B. eines Gastroenterologen) in Betracht zu ziehen.

Ethnische Unterschiede

Wie bei allen anderen Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten auch, 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-Status bei hypertensiven Patienten der schwarzen Bevölkerungsgruppe.

Schwangerschaft

Eine Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIIRAs) ist nicht während der Schwangerschaft zu beginnen. Sofern die Fortführung der Behandlung mit AIIIRAs nicht als unumgänglich angesehen wird, sind Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, auf eine alternative antihypertensive Behandlung mit etabliertem Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft umzustellen. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit AIIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Andere

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

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel 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 die Wechselwirkungen bei Kindern ähnlich zu denen bei Erwachsenen sind.

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) einhergeht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Arzneimittel, die den Kaliumspiegel beeinflussen

Aufgrund der Erfahrungen mit der Anwendung anderer Arzneimittel, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, kann es zu einer Erhöhung des Serumkaliumspiegels kommen, wenn gleichzeitig kaliumsparende Diuretika, Mittel zur Kaliumsubstitution, kaliumhaltige Elektrolytpräparate oder andere Arzneimittel, die den Serumkaliumspiegel erhöhen können (z.B. Heparin), angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Daher wird eine gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen.

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR)

Nichtsteroidale Antiphlogistika (einschließlich Acetylsalicylsäure in Dosierungen von > 3 g täglich und COX-2-Hemmern) und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten können durch die Senkung der glomerulären Filtrationsrate synergistisch wirken. Das Risiko der gleichzeitigen Anwendung von nichtsteroidalen Antiphlogistika und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten besteht im Auftreten von akutem Nierenversagen. Eine Überprüfung der Nierenfunktion ist zu Beginn der Behandlung ebenso wie eine regelmäßige Flüssigkeitszufuhr für den Patienten zu empfehlen.

Zusätzlich kann eine solche Kombinationstherapie die blutdrucksenkende Wirkung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten reduzieren und so zu einem teilweisen Verlust der Wirksamkeit führen.

Gallensäurebinder Colesevelam

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

Andere Substanzen

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

Wirkungen von Olmesartanmedoxomil auf andere Arzneimittel:

Lithium

Bei gleichzeitiger Gabe von Lithium und ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ist ein reversibler Anstieg der Serumlithiumkonzentrationen 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 Serumlithiumspiegels empfohlen.

Andere Substanzen

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

Olmesartan zeigte *in vitro* keinen klinisch relevanten inhibitorischen Effekt auf die menschlichen Cytochrom 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.

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

Epidemiologischen Daten bezüglich des Teratogenitätsrisikos nach einer Behandlung mit ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters sind nicht schlüssig, jedoch kann ein leicht erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Da derzeit keine kontrollierten epidemiologischen Daten über das Risiko der Anwendung von AIIRAs vorliegen, könnte ein ähnliches Risiko für diese Arzneimittelklasse bestehen. Sofern die Fortsetzung der AIIRAs-Therapie nicht als unumgänglich angesehen wird, sind Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit etabliertem Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft umzustellen. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit AIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit AIIRAs während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxisch wirkt (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und beim Neugeborenen toxische Wirkungen (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe auch Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit AIIRAs ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschallkontrollen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter AIIRAs eingenommen haben, müssen engmaschig im Hinblick auf Hypotonie überwacht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

Stillzeit

Olmesartanmedoxomil wird in die Milch laktierender Ratten abgegeben. Es ist nicht bekannt, ob Olmesartanmedoxomil beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Olmesartan G.L. in der Stillzeit vorliegen, wird Olmesartan G.L. 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 G.L. hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei Patienten, die Antihypertensiva einnehmen,

können fallweise Schwindel oder Müdigkeit auftreten, wodurch die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt werden kann.

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten bei der Behandlung mit Olmesartan G.L. berichteten Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen (7,7%), grippeähnliche Symptome (4,0%) und Schwindelgefühl (3,7%). In placebokontrollierten Monotherapiestudien 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: Hypertriglyceridämie (2,0% versus 1,1%) und erhöhte Kreatin-Phosphokinase-Werte (1,3% versus 0,7%).

b. Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen von Olmesartan G.L. aus klinischen Studien, PASS (Post-Authorisation-Safety-Studies) 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

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	gelegentlich	Thrombozytopenie
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	gelegentlich	Anaphylaktische Reaktionen
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	häufig	Hypertriglyceridämie Hyperurikämie
	selten	Hyperkaliämie
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	häufig	Schwindelgefühl Kopfschmerzen
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	gelegentlich	Vertigo
<i>Herzerkrankungen</i>	gelegentlich	Angina pectoris
<i>Gefäßerkrankungen</i>	selten	Hypotonie
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	häufig	Bronchitis Pharyngitis Husten Rhinitis
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	häufig	Gastroenteritis Diarrhoe Nausea Abdominalschmerzen Dyspepsie

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
	gelegentlich	Vomitus
	sehr selten	Zöliakie-ähnliche Enteropathie (siehe Abschnitt 4.4)
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	nicht bekannt	Autoimmunhepatitis*
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	gelegentlich	Exanthem Allergische Dermatitis Urtikaria Pruritus
	selten	Angioödem
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	häufig	Arthritis Rückenschmerzen Skelettschmerzen
	gelegentlich	Myalgie
	selten	Muskelspasmen
<i>Erkrankungen der Nieren und der Harnwege</i>	häufig	Hämaturie Harnwegsinfektionen
	selten	Akutes Nierenversagen Niereninsuffizienz
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	häufig	Schmerzen Schmerzen im Brustkorb Periphere Ödeme Grippeähnliche Symptome Müdigkeit
	gelegentlich	Gesichtsödem Asthenie Unwohlsein
	selten	Lethargie
<i>Untersuchungen</i>	häufig	Leberenzyme erhöht Harnstoffwert erhöht Kreatin-Phosphokinasewert erhöht
	selten	Kreatininwert erhöht

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

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

c. Zusätzliche Information zu speziellen Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Olmesartanmedoxomil wurde in 2 klinischen Studien an 361 Kindern und Jugendlichen im Alter von 1-17 Jahren untersucht.

Während Art und Schweregrad der Nebenwirkungen ähnlich denen bei Erwachsenen sind, ist die Häufigkeit folgender Nebenwirkungen bei Kindern erhöht:

- Epistaxis ist bei Kindern eine häufige Nebenwirkung (d.h. $\geq 1/100$ bis $< 1/10$), die bei Erwachsenen nicht berichtet wurde.

- Während der 3 Wochen der doppelt verblindeten Studie war bei Kindern von 6-17 Jahren die Inzidenz von therapiebedingtem Schwindelgefühl und Kopfschmerz in der Olmesartanmedoxomil-Gruppe mit hoher Dosierung nahezu verdoppelt.

Das Gesamtsicherheitsprofil von Olmesartanmedoxomil bei pädiatrischen Patienten unterscheidet sich nicht signifikant vom Sicherheitsprofil bei Erwachsenen.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

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 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

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 ist der Patient sorgfältig zu überwachen und die Behandlung symptomatisch und unterstützend zu erfolgen.

Es gibt keine Informationen bezüglich der Dialysierbarkeit von Olmesartan.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System; Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB), rein
ATC-Code: C09CA08

Wirkmechanismus/Pharmakodynamische Wirkungen

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Bei Hypertonie bewirkt Olmesartanmedoxomil eine dosisabhängige, langanhaltende Senkung des arteriellen Blutdrucks. Es haben sich keine Hinweise auf eine First-dose-Hypotonie,

Tachyphylaxie während Dauerbehandlung oder eine Rebound-Hypertonie nach Beendigung der Therapie ergeben.

Eine einmal tägliche Gabe von Olmesartanmedoxomil erzielt eine wirksame und gleichmäßige Senkung des Blutdrucks über das 24-stündige Dosierungsintervall. Die Einmalgabe führte zu einer ähnlichen Blutdrucksenkung wie die gleiche tägliche Gesamtdosis verteilt auf zwei Einzelgaben.

Bei kontinuierlicher Behandlung werden maximale Blutdrucksenkungen innerhalb von acht Wochen nach Therapiebeginn erreicht, wobei ein erheblicher Teil der blutdrucksenkenden Wirkung bereits nach zwei 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 4.447 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 2.160) der Patienten in der Olmesartan-Gruppe und 9,8% (210 von 2.139) der Patienten in der Placebo-Gruppe entwickelten eine Mikroalbuminurie.

Bei den sekundären Endpunkten traten kardiovaskuläre Ereignisse bei 96 Patienten (4,3%) unter Olmesartan und bei 94 Patienten (4,2%) unter Placebo auf. Die Inzidenz von kardiovaskulärer Mortalität war unter Olmesartan höher als unter Behandlung mit Placebo (15 Patienten (0,7%) vs. 3 Patienten (0,1%)), trotz vergleichbarer Raten für nicht-tödlichen Schlaganfall (14 Patienten (0,6%) vs. 8 Patienten (0,4%)), nicht-tödlichen Myokardinfarkt (17 Patienten (0,8%) vs. 26 (1,2%)) und nicht-kardiovaskulärer Mortalität (11 Patienten (0,5%) vs. 12 Patienten (0,5%)). Die Gesamtmortalität unter Olmesartan war numerisch erhöht (26 Patienten (1,2%) vs. 15 Patienten (0,7%)), was vor allem durch eine höhere Anzahl an tödlichen kardiovaskulären Ereignissen bedingt ist.

In der ORIENT-Studie (Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial) wurden die Effekte von Olmesartan auf renale und kardiovaskuläre Ereignisse bei 577 randomisierten japanischen und chinesischen Typ-2-Diabetikern mit manifester Nephropathie untersucht.

Während einer medianen Beobachtungsdauer von 3,1 Jahren erhielten die Patienten entweder Olmesartan oder Placebo zusätzlich zu anderen Antihypertensiva, einschließlich ACE-Hemmern.

Der primäre kombinierte Endpunkt (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten der Verdoppelung von Serumkreatinin, 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 antihypertensiven Effekte von Olmesartanmedoxomil bei Kindern und Jugendlichen wurden in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 302 hypertensiven Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren untersucht. Die Studienpopulation bestand aus einer Kohorte von 112 Patienten ausschließlich schwarzer Hautfarbe und einer Kohorte von 190 Patienten verschiedener ethnischer Herkunft, darunter 38 Patienten schwarzer Hautfarbe. Ätiologisch handelte es sich dabei überwiegend um essentielle Hypertonie (87% in der schwarzen und 67% in der ethnisch gemischten Kohorte). Patienten, die 20 bis < 35 kg wogen, wurden auf die Dosierung von 2,5 mg (niedrige Dosis) oder 20 mg (hohe Dosis) Olmesartanmedoxomil einmal täglich randomisiert und Patienten, die ≥ 35 kg wogen, wurden auf die Dosierung von 5 mg (niedrige Dosis) oder 40 mg (hohe Dosis) Olmesartanmedoxomil einmal täglich randomisiert. Olmesartanmedoxomil reduzierte gewichtsadaptiert dosisabhängig sowohl den systolischen als auch den diastolischen Blutdruck signifikant. Olmesartanmedoxomil senkte sowohl in niedriger als auch in hoher Dosierung den systolischen Blutdruck signifikant um 6,6 beziehungsweise 11,9 mmHg im Vergleich zum Ausgangswert. Dieser Effekt wurde auch während der 2-wöchigen randomisierten Absetzungsphase beobachtet, wobei sowohl der mittlere systolische als auch der mittlere diastolische Blutdruck einen statistisch signifikanten Rebound-Effekt in der Placebo-Gruppe im Vergleich zur Olmesartan-Gruppe zeigte. Die Behandlung war sowohl bei pädiatrischen Patienten mit primärer als auch mit sekundärer Hypertonie wirksam. Wie bei Erwachsenen beobachtet, war die Blutdrucksenkung geringer bei Patienten schwarzer Hautfarbe.

In der gleichen Studie erhielten 59 Patienten im Alter von 1 bis 5 Jahren, die ≥ 5 kg wogen, 0,3 mg/kg Olmesartanmedoxomil einmal täglich für drei Wochen in einer Open-Label-Phase und wurden anschließend auf Olmesartanmedoxomil oder Placebo in einer Doppelblind-Phase randomisiert. Am Ende der zweiten Woche nach Absetzen war der mittlere systolische/diastolische Blutdruck am Ende des Dosierungsintervalls 3/3 mmHg niedriger in der auf Olmesartanmedoxomil randomisierten Gruppe; diese Blutdruckdifferenz war statistisch nicht signifikant (95% KI -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 sind ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig anzuwenden.

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-

Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

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

Es wurde kein intaktes Olmesartanmedoxomil oder die intakte Medoxomil-Seitenkette im Plasma oder den Ausscheidungen gefunden. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Olmesartan aus einer Tablettenzubereitung betrug 25,6%.

Die durchschnittliche maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von Olmesartan wird innerhalb von etwa 2 Stunden nach oraler Gabe von Olmesartanmedoxomil erreicht, und die Olmesartan-Plasmakonzentrationen steigen fast linear mit Erhöhung der oralen Einzeldosen bis zu etwa 80 mg.

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

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

Olmesartan wird stark an Plasmaprotein (99,7%) gebunden, aber das Potential für klinisch signifikante verdrängungsvermittelte Wechselwirkungen zwischen Olmesartan und anderen stark gebundenen gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln ist niedrig (was auch durch das Fehlen einer klinisch signifikanten Wechselwirkung zwischen Olmesartanmedoxomil und Warfarin bestätigt wird). Die Bindung von Olmesartan an Blutzellen ist vernachlässigbar. Das mittlere Verteilungsvolumen nach intravenöser Gabe ist niedrig (16 bis 29 l).

Biotransformation und Elimination

Die Gesamtplasmaclearance lag im Allgemeinen bei 1,3 l/h (CV, 19%) und war verglichen mit der Leberdurchblutung (ca. 90 l/h) relativ niedrig. Nach Gabe einer oralen Einzeldosis von ^{14}C -markiertem Olmesartanmedoxomil wurden 10 - 16% der zugeführten Radioaktivität im Urin ausgeschieden (der weitaus größte Teil innerhalb von 24 Stunden nach Verabreichung); der Rest der wiedergefundenen Radioaktivität wurde im Stuhl ausgeschieden. Ausgehend von der systemischen Verfügbarkeit von 25,6% lässt sich berechnen, dass das resorbierte Olmesartan sowohl renal (ca. 40%) als auch hepatobiliär (ca. 60%) ausgeschieden wird. Die gesamte wiedergefundene Radioaktivität wurde als Olmesartan identifiziert. Es wurde kein weiterer bedeutender Metabolit nachgewiesen. Die enterohepatische Rückresorption von Olmesartan ist minimal. Da ein großer Anteil von Olmesartan über die Gallenwege ausgeschieden wird, ist die Anwendung bei Patienten mit Gallenwegsobstruktion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Kinder und Jugendliche:

Die Pharmakokinetik von Olmesartan wurde an hypertensiven Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 16 Jahren untersucht. Die Clearance von Olmesartan bei Kindern und

Jugendlichen war nach Anpassung hinsichtlich des Körpergewichtes ähnlich wie bei Erwachsene.

Es liegen keine pharmakokinetischen Informationen bei Kindern und Jugendlichen mit eingeschränkter Nierenfunktion vor.

Ältere Patienten (65 Jahre oder älter)

Bei Hochdruckpatienten war die AUC im Steady State bei älteren Menschen (65 bis 75 Jahre) im Vergleich zu einer jüngeren Gruppe um ca. 35% erhöht und bei sehr alten Menschen (≥ 75 Jahre) um ca. 44% erhöht. Dies könnte zumindest zum Teil durch eine generell verminderte Nierenfunktion in dieser Patientengruppe begründet sein.

Patienten mit Niereninsuffizienz

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, 4.4).

Patienten mit Leberinsuffizienz

Nach oraler Einzelgabe lagen die AUC-Werte für Olmesartan bei Patienten mit leicht bzw. mäßig eingeschränkter Leberfunktion um 6% bzw. 65% höher als bei der ihr gegenübergestellten gesunden Kontrollgruppe. Der ungebundene Anteil von Olmesartan lag 2 Stunden nach der Einnahme bei gesunden Personen bei 0,26%, bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion bei 0,34% und bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion bei 0,41%. Nach wiederholter Anwendung bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion war die mittlere AUC von Olmesartan erneut ca. 65% höher als in der gegenübergestellten gesunden Kontrollgruppe. Die mittleren $C_{\max}$ -Werte von Olmesartan waren bei Personen mit eingeschränkter Leberfunktion und Gesunden vergleichbar. Es liegt keine Untersuchung zu Olmesartanmedoxomil bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion vor (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Arzneimittelwechselwirkungen

Gallensäurebinder Colesevelam

Die gleichzeitige Einnahme von 40 mg Olmesartanmedoxomil und 3.750 mg Colesevelamhydrochlorid führte bei gesunden Probanden für Olmesartan zu einer Reduktion der $C_{\max}$ -Werte um 28% und der AUC-Werte um 39%. Geringere Effekte, eine Reduktion um 4% der $C_{\max}$ -Werte und 15% der AUC-Werte, wurden beobachtet, wenn Olmesartanmedoxomil 4 Stunden vor Colesevelamhydrochlorid eingenommen wurde. Die Eliminationshalbwertszeit von Olmesartan war um 50 bis 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 AT1-Rezeptor-Antagonisten und ACE-Hemmer hervor: Anstiege von Blutharnstoff (BUN) und Kreatinin (durch funktionelle Nierenveränderungen über Blockade der AT1-Rezeptoren), Abnahme des Herzgewichts, Abnahme roter Blutzell-Parameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit), histologische Anzeichen einer 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 AT1-Rezeptor-Antagonisten und mit ACE-Hemmern auftraten, können durch gleichzeitige orale Gabe von NaCl vermindert werden.

Bei beiden Spezies wurde eine erhöhte Plasma-Renin-Aktivität sowie Hypertrophie/Hyperplasie der juxtaglomerulären Zellen der Niere beobachtet. Diese Veränderungen, die ein

typischer Klassen-Effekt von ACE-Hemmern und anderen AT1- Rezeptor-Antagonisten sind, scheinen keine klinische Relevanz zu haben.

Wie auch bei anderen AT1-Rezeptor-Antagonisten wurde bei Olmesartanmedoxomil *in vitro* ein Anstieg der Inzidenz von Chromosomenbrüchen bei Zellkulturen festgestellt. Bei mehreren *in vivo*- Studien mit Olmesartanmedoxomil wurden bei sehr hohen oralen Dosierungen bis zu 2.000 mg/kg keine relevanten Auswirkungen beobachtet. Die Untersuchungen zur Genotoxizität deuten insgesamt darauf hin, dass es sehr unwahrscheinlich ist, dass Olmesartan bei klinischer Anwendung erbgutschädigende Wirkungen hat. Olmesartanmedoxomil war nicht karzinogen, weder bei Ratten in einer 2-Jahresstudie noch bei Mäusen in zwei 6-Monats-Karzinogenitätsstudien 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

<u>Tablettenkern:</u>	Lactose-Monohydrat Niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose Hydroxypropylcellulose Mikrokristalline Cellulose Magnesiumstearat Gereinigtes Wasser
<u>Filmüberzug:</u>	Opadryn II Weiß (bestehend aus Hypromellose, Titandioxid, Lactose-Monohydrat, Macrogol 3350, Triacetin und gereinigtem Wasser)

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

Aluminiumblister mit Aluminiumfolie

Packungsgrößen: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 10 x 28 oder 500 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Olmesartan G.L. 5 mg-Filmtabletten: Z.Nr.: 139893
Olmesartan G.L. 10 mg-Filmtabletten: Z.Nr.: 139894
Olmesartan G.L. 20 mg-Filmtabletten: Z.Nr.: 139895
Olmesartan G.L. 40 mg-Filmtabletten: Z.Nr.: 139896

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. April 2020

10. STAND DER INFORMATION

März 2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.