

**FACHINFORMATION****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Olmesartan AmaroX 40 mg Filmtabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Olmesartanmedoxomil

Jede Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 298,4 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette

Olmesartan AmaroX 40 mg Filmtabletten sind weiße bis gebrochen weiße, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „H“ auf einer Seite und „O4“ auf der anderen Seite.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen.

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

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung**Erwachsene**

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

Die blutdrucksenkende Wirkung von Olmesartanmedoxomil tritt im Wesentlichen innerhalb von 2 Wochen nach Beginn der Behandlung ein und erreicht ihr Maximum etwa 8 Wochen nach Therapiebeginn. Dies sollte bei einer beabsichtigten Veränderung des Dosierungsschemas für jeden Patienten berücksichtigt werden.

**Ältere Menschen (65 Jahre oder älter)**

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

**Eingeschränkte Nierenfunktion**

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

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

**Eingeschränkte Leberfunktion**

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

**Kinder und Jugendliche**Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 18 Jahren:

Die empfohlene Anfangsdosis bei Kindern im Alter von 6 bis 18 Jahren beträgt 10 mg Olmesartanmedoxomil einmal täglich. Bei Kindern, deren Blutdruck mit dieser Dosis nicht ausreichend kontrollierbar ist, kann die Dosis auf 20 mg Olmesartanmedoxomil einmal täglich erhöht werden. Falls eine weitere Senkung des Blutdrucks erforderlich ist, kann die Dosis von Olmesartanmedoxomil bei Kindern, die  $\geq 35$  kg wiegen, auf maximal 40 mg erhöht werden. Bei Kindern, die < 35 kg wiegen, sollte die tägliche Dosis 20 mg nicht 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 nicht angewendet werden, da Bedenken hinsichtlich der Sicherheit bestehen und Daten in dieser Altersgruppe fehlen.

Art der Anwendung

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

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

Gallenwegsobstruktion (siehe Abschnitt 5.2).

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

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

#### **Intestinales Angioödem**

Bei Patienten, die mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, einschließlich Olmesartan behandelt wurden, wurde über intestinale Angioödeme berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei diesen Patienten traten Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall auf. Die Symptome klangen nach dem Absetzen von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ab. Wenn ein intestinales Angioödem diagnostiziert wird, sollte Olmesartan abgesetzt und eine angemessene Überwachung eingeleitet werden, bis die Symptome vollständig verschwunden sind.

#### **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, salzreicher Diät, Durchfall oder Erbrechen vorliegt. Ein Volumen- und/oder Natriummangel sollte daher vor Anwendung von Olmesartanmedoxomil ausgeglichen werden.

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

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

#### **Renovaskuläre Hypertonie**

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

#### **Eingeschränkte Nierenfunktion und Nierentransplantation**

Wenn Olmesartanmedoxomil bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angewendet wird, wird eine regelmäßige Kontrolle der Serum-Kalium- und Serum-Kreatinin-Spiegel empfohlen. Die Anwendung von Olmesartanmedoxomil bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Es liegen keine

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

### **Eingeschränkte Leberfunktion**

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

### **Hyperkaliämie**

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

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

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

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

- Diabetes, eingeschränkte Nierenfunktion, Alter (> 70 Jahre)
- Die Kombination mit einem oder mehreren Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen und/oder Präparate zur Kaliumergänzung. Einige Arzneimittel oder therapeutische Substanzklassen von Arzneimitteln können eine Hyperkaliämie auslösen: kaliumhaltige Präparate zur Salzsubstitution, kaliumsparende Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs, 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, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

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

### **Lithium**

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

### **Aorten- oder Mitralklappenstenose; obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie**

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

### **Primärer Aldosteronismus**

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

### **Sprue-ähnliche Enteropathie**

In sehr seltenen Fällen wurden bei Patienten, die Olmesartan einnahmen, einige Monate bis Jahre nach Therapiebeginn schwere, chronische Diarrhöen mit erheblichem Gewichtsverlust berichtet, die möglicherweise auf eine lokale, verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion zurückzuführen sind. Intestinale Biopsien bei diesen Patienten wiesen häufig eine Zottenatrophie auf. Falls ein Patient während der Behandlung mit Olmesartan die beschriebenen Symptome entwickelt, und falls keine andere offensichtliche Ätiologie vorliegt, sollte die Behandlung mit Olmesartan sofort und dauerhaft beendet werden. Falls sich die Durchfälle innerhalb einer Woche nach Behandlungsende nicht bessern, sollte weiter fachärztlicher Rat (z. B. eines Gastroenterologen) in Betracht gezogen werden.

### **Ethnische Unterschiede**

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

### **Schwangerschaft**

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

### **Andere**

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

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

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

##### **Wirkungen anderer Arzneimittel auf Olmesartanmedoxomil**

###### *Andere Antihypertensiva:*

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

###### *ACE-Inhibitoren, 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).

###### *Präparate zur Kaliumsubstitution und kaliumsparende Diuretika*

Aufgrund der Erfahrungen bei der Anwendung anderer Arzneimittel, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, kann es zu einer Erhöhung des Serum-Kalium-Spiegels kommen, wenn gleichzeitig kaliumsparende Diuretika, Präparate zur Kaliumsubstitution, kaliumhaltige Elektrolytpräparate oder andere Arzneimittel, die den Serum-Kalium-Spiegel erhöhen können (z. B. Heparin), angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Daher wird eine entsprechende Kombination nicht empfohlen.

###### *Nichtsteroidale Analgetika/Antirheumatika (NSAIDs)*

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

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

###### *Gallensäurebinder Colesevelam:*

Die gleichzeitige Einnahme des gallensäurebindenden 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 den Effekt der Wechselwirkung. Daher sollte eine Einnahme von Olmesartanmedoxomil im Abstand von mindestens 4 Stunden vor der Colesevelamhydrochlorid-Dosis in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.2).

###### *Andere Substanzen*

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

## Wirkungen von Olmesartanmedoxomil auf andere Arzneimittel

### Lithium

Bei gleichzeitiger Gabe von Lithium mit ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ist ein reversibler Anstieg der Serum-Lithium-Konzentrationen und der Toxizität berichtet worden. Die Kombination von Olmesartanmedoxomil und Lithium wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn sich die Kombination als notwendig erweist, wird eine sorgfältige Kontrolle des Serum-Lithium-Spiegels empfohlen.

### Andere Substanzen

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

Olmesartan zeigte *in vitro* keine klinisch relevanten inhibitorischen Effekte auf die menschlichen Cytochrom-P450-Enzyme 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4. Es hatte bei Ratten keinen oder einen minimalen Induktionseffekt auf die Cytochrom-P450-Aktivität. Deshalb wurden keine *in-vivo*-Studien zu Wechselwirkungen mit bekannten Cytochrom-P450-Inhibitoren und -Induktoren durchgeführt, und es sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen Olmesartan und Arzneimitteln, die über die oben genannten Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert werden, zu erwarten.

### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob die Wechselwirkungen bei Kindern denen bei Erwachsenen ähneln.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

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

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

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe auch Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit Angiotensin-

II-Rezeptor-Antagonisten ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

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

Stillzeit

Olmesartan wird in die Milch laktierender Ratten abgegeben. Es ist nicht bekannt, ob Olmesartan beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Olmesartan Amarox in der Stillzeit vorliegen, wird Olmesartan Amarox 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 Amarox hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei Patienten, die Antihypertensiva einnehmen, können gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten, wodurch die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt werden kann.

**4.8 Nebenwirkungen**

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten bei der Behandlung mit Olmesartan Amarox 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 %).

Tabellarische Liste mit Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen von Olmesartan Amarox aus klinischen Studien, PASS (Post-Authorisation-Safety-Studien) und Spontanberichten zusammengefasst.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000).

<b>MedDRA Systemorganklasse</b>	<b>Nebenwirkung</b>	<b>Häufigkeit</b>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktische Reaktionen	Gelegentlich

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypertriglyceridämie	Häufig
	Hyperurikämie	Häufig
	Hyperkaliämie	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl	Häufig
	Kopfschmerzen	Häufig
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Schwindel	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Angina pectoris	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Hypotonie	Selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Bronchitis	Häufig
	Pharyngitis	Häufig
	Husten	Häufig
	Rhinitis	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gastroenteritis	Häufig
	Diarrhö	Häufig
	Abdominalschmerzen	Häufig
	Übelkeit	Häufig
	Dyspepsie	Häufig
	Erbrechen	Gelegentlich
	Intestinales Angioödem	Selten
	Sprue-ähnliche Enteropathie (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten
Leber- und Gallenerkrankungen	Autoimmunhepatitis*	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Exanthem	Gelegentlich
	Allergische Dermatitis	Gelegentlich
	Urtikaria	Gelegentlich
	Ausschlag	Gelegentlich
	Pruritus	Gelegentlich
	Angioneurotisches Ödem	Selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthritis	Häufig
	Rückenschmerzen	Häufig
	Skelettschmerzen	Häufig
	Myalgie	Gelegentlich
	Muskelspasmen	Selten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Hämaturie	Häufig
	Harnwegsinfektionen	Häufig
	Akutes Nierenversagen	Selten
	Niereninsuffizienz	Selten

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen	Häufig
	Schmerzen im Brustkorb	Häufig
	Periphere Ödeme	Häufig
	Grippeähnliche Symptome	Häufig
	Müdigkeit	Häufig
	Gesichtsödeme	Gelegentlich
	Asthenie	Gelegentlich
	Unwohlsein	Gelegentlich
Untersuchungen	Lethargie	Selten
	Erhöhung von Leberenzymen	Häufig
	Erhöhung von Harnstoff im Blut	Häufig
	Erhöhung der Kreatin-Phosphokinase im Blut	Häufig
	Erhöhung von Kreatinin im Blut	Selten

\* 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.

#### 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 eine häufige (d. h.  $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ) Nebenwirkung bei Kindern, die bei Erwachsenen nicht berichtet wurde.
- Während der 3-wöchigen Doppelblindstudie war die Häufigkeit von therapiebedingtem Schwindelgefühl und Kopfschmerz bei Kindern von 6 – 17 Jahren in der Olmesartanmedoxomil-Gruppe mit hoher Dosierung nahezu verdoppelt.

Insgesamt unterscheidet sich das Sicherheitsprofil von Olmesartanmedoxomil bei pädiatrischen Patienten nicht signifikant vom Sicherheitsprofil bei Erwachsenen.

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

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

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Für die Anwendung beim Menschen liegen nur begrenzte Informationen zur Überdosierung vor. Die wahrscheinlichste Manifestation einer Überdosierung ist das Auftreten einer Hypotonie. Bei einer Überdosierung sollte der Patient sorgfältig überwacht werden und die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend erfolgen.

Angaben bezüglich der Dialysierbarkeit von Olmesartan liegen nicht vor.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

#### Wirkmechanismus/Pharmakodynamische Wirkungen

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

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

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

Eine 1-mal tägliche Gabe von Olmesartanmedoxomil erzielt eine wirksame und gleichmäßige Senkung des Blutdrucks während des 24-stündigen Dosierungsintervalls. Die Einmalgabe führte zu einer ähnlichen Blutdrucksenkung wie die Gabe der gleichen Tagesdosis verteilt auf 2 Einzelgaben.

Bei kontinuierlicher Behandlung werden maximale Blutdrucksenkungen innerhalb von 8 Wochen nach Therapiebeginn erreicht, wobei ein erheblicher Teil der blutdrucksenkenden Wirkung bereits nach 2 Wochen Behandlung beobachtet wird. Bei gleichzeitiger Gabe mit Hydrochlorothiazid ist die Blutdrucksenkung additiv, und die gemeinsame Einnahme wird gut vertragen.

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

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

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

Bei den sekundären Endpunkten traten kardiovaskuläre Ereignisse bei 96 Patienten (4,3 %) unter Olmesartan und bei 94 Patienten (4,2 %) unter Placebo auf. Die Inzidenz von kardiovaskulärer Mortalität war unter Olmesartan höher als unter Behandlung mit Placebo (15 Patienten (0,7 %) vs. 3 Patienten (0,1 %)), trotz vergleichbarer Raten für nicht-tödlichen Schlaganfall (14 Patienten (0,6 %) vs. 8 Patienten (0,4 %)), nicht-tödlichen Myokardinfarkt (17 Patienten (0,8 %) vs. 26 (1,2 %)) und nicht-kardiovaskulärer Mortalität (11 Patienten (0,5 %) vs. 12 Patienten (0,5 %)). Die 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 Serum-Kreatinin, terminaler Niereninsuffizienz, Tod jeglicher Ursache) trat bei 116 Patienten der Olmesartan-Gruppe (41,1 %) und bei 129 Patienten (45,4 %) der Placebo-Gruppe (HR: 0,97 (95 % KI 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  $\geq$  35 kg wogen, wurden auf die Dosierung von 5 mg (niedrige Dosis) oder 40 mg (hohe Dosis) Olmesartanmedoxomil einmal täglich randomisiert. Olmesartanmedoxomil reduzierte dosisabhängig sowohl den systolischen als auch den diastolischen Blutdruck signifikant (nach Adjustierung bzgl. des Gewichts).

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 derselben Studie erhielten 59 Patienten im Alter von 1 bis 5 Jahren, die  $\geq 5$  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 sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

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

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### **Resorption und Verteilung**

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

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

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

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

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

Olmesartan wird stark (zu 99,7 %) an Plasmaproteine gebunden, jedoch ist das Potential für klinisch signifikante verdrängungsvermittelte Wechselwirkungen zwischen Olmesartan und anderen stark proteingebundenen zusätzlich verabreichten Arzneimitteln niedrig (was auch durch das Fehlen einer klinisch signifikanten Wechselwirkung zwischen Olmesartanmedoxomil und Warfarin bestätigt wird). Die Bindung von Olmesartan an Blutzellen ist zu vernachlässigen. Das mittlere Verteilungsvolumen nach intravenöser Gabe ist niedrig (16 – 29 l).

### **Biotransformation und Elimination**

Die Gesamt-Plasmaclearance lag im Allgemeinen bei 1,3 l/h (Variationskoeffizient 19 %) und war verglichen mit der Leberdurchblutung (ca. 90 l/h) relativ niedrig. Nach Gabe einer oralen Einzeldosis von <sup>14</sup>C-markiertem Olmesartanmedoxomil wurden 10 – 16 % der zugeführten Radioaktivität im Urin ausgeschieden (der weitaus größte Teil innerhalb von 24 Stunden nach der Einnahme); der Rest der wiedergefundenen Radioaktivität wurde im Stuhl ausgeschieden.

Ausgehend von der systemischen Verfügbarkeit von 25,6 % lässt sich berechnen, dass das resorbierte Olmesartan sowohl renal (ca. 40 %) als auch hepatobiliär (ca. 60 %) ausgeschieden wird. Die gesamte wiedergefundene Radioaktivität wurde als Olmesartan identifiziert. Es wurde kein weiterer bedeutender Metabolit nachgewiesen. Die enterohepatische Rückresorption von Olmesartan ist minimal. Da ein großer Anteil von Olmesartan über die Galle ausgeschieden wird, ist die Anwendung bei Patienten mit Gallenwegsobstruktion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

### **Pharmakokinetik bei besonderen Gruppen**

#### *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 Adjustierung bzgl. des Körpergewichtes, der von Erwachsenen ähnlich.

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

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

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

#### *Einschränkung der Nierenfunktion*

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

### *Einschränkung der Leberfunktion*

Nach oraler Einzelgabe lagen die AUC-Werte für Olmesartan bei Patienten mit leicht bzw. mäßig eingeschränkter Leberfunktion um 6 % und 65 % höher als bei der ihr gegenübergestellten gesunden Kontrollgruppe. Der ungebundene Anteil von Olmesartan lag 2 Stunden nach der Einnahme bei gesunden Personen bei 0,26 %, bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion bei 0,34 % und bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion bei 0,41 %. Nach wiederholter Anwendung bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion war die mittlere AUC von Olmesartan wiederum um ca. 65 % höher als in der gegenübergestellten gesunden Kontrollgruppe. Die mittleren  $C_{\max}$ -Werte von Olmesartan waren bei Personen mit eingeschränkter Leberfunktion und Gesunden vergleichbar. Es 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 3750 mg Colesevelamhydrochlorid führte bei gesunden Probanden für Olmesartan zu einer Reduktion der  $C_{\max}$  um 28 % und einer Reduktion der AUC um 39 %. Geringere Effekte, eine Reduktion um 4 % der  $C_{\max}$  bzw. 15 % der AUC, wurden beobachtet, wenn Olmesartanmedoxomil 4 Stunden vor Einnahme von Colesevelamhydrochlorid eingenommen wurde. Die Eliminationshalbwertszeit von Olmesartan war um 50 – 52 % reduziert, unabhängig davon, ob es gleichzeitig oder 4 Stunden vor Colesevelamhydrochlorid eingenommen wurde (siehe Abschnitt 4.5).

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Bei Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Ratten und Hunden rief Olmesartanmedoxomil ähnliche Wirkungen wie andere  $AT_1$ -Rezeptor-Antagonisten und ACE-Hemmer hervor: Anstiege von Harnstoff-N und Kreatinin (durch funktionelle Nierenveränderungen über Blockade der  $AT_1$ -Rezeptoren); Abnahme des Herzgewichts; Abnahme der roten Blutzell-Parameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit); histologische Anzeichen der Nierenschädigung (regenerative Läsionen des Nierenepithels, Verdickung der Basalmembran, Dilatation der Tubuli). Diese durch die pharmakologischen Wirkungen von Olmesartanmedoxomil hervorgerufenen unerwünschten Wirkungen, die auch in präklinischen Untersuchungen mit anderen  $AT_1$ -Rezeptor-Antagonisten und mit ACE-Hemmern auftraten, wurden durch gleichzeitige orale Gabe von NaCl vermindert.

Bei beiden Spezies wurden eine erhöhte Plasma-Renin-Aktivität sowie Hypertrophie/Hyperplasie der juxtaglomerulären Zellen in der Niere beobachtet. Diese Veränderungen, die auch ein Klassen-Effekt von ACE-Hemmern und anderen  $AT_1$ -Rezeptor-Antagonisten sind, scheinen keine klinische Relevanz zu haben.

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

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

In Reproduktionsstudien an Ratten beeinflusste Olmesartanmedoxomil die Fruchtbarkeit nicht und löste auch keine teratogene Wirkung aus. Wie bei anderen Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten war die

Überlebensrate der Jungen infolge der Aufnahme von Olmesartanmedoxomil reduziert und es wurde eine Erweiterung des Nierenbeckens nach Exposition der Muttertiere während der späten Trächtigkeit und Laktation festgestellt. Wie bei anderen Antihypertensiva erwies sich Olmesartanmedoxomil als toxischer für trüchtige Kaninchen als für trüchtige Ratten; es gab jedoch keinen Hinweis auf eine fetotoxische Wirkung.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### *Tablette*

Mikrokristalline Cellulose  
Lactose-Monohydrat  
Hyprolose  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

#### *Filmüberzug*

Hypromellose  
Talkum  
Titandioxid

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Alu/Alu-Blisterpackungen mit 28, 56, 98, bzw.140 Filmtabletten und HDPE-Flaschen mit 30 bzw. 90 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Amarox Pharma GmbH  
Hans-Stießberger-Str. 2a  
85540 Haar

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

93373.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

21. Dezember 2016

**10. STAND DER INFORMATION**

01.2025

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig