

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Olmeblo HCT 40 mg/25 mg-Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Filmtablette enthält 279,87 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Pinke, ovale, bikonvexe Filmtablette, 15 x 7 mm, mit der Prägung „OH 42“ auf einer Seite.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung essentieller Hypertonie.

Die fixe Kombination von Olmeblo HCT ist bei erwachsenen Patienten indiziert, deren Blutdruck nicht ausreichend mit Olmesartanmedoxomil allein kontrolliert wird.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

##### *Erwachsene*

Die empfohlene Dosierung von Olmeblo HCT 40 mg/25 mg ist eine Filmtablette täglich. Olmeblo HCT 40 mg/25 mg kann bei Patienten, deren Blutdruck nicht ausreichend mit Olmeblo HCT 40 mg/12,5 mg kontrolliert wird, verabreicht werden.

Zur Vereinfachung können Patienten, die Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid als Einzeltabletten einnehmen, auf Olmeblo HCT 40 mg/25 mg-Filmtabletten in derselben Dosierung der Wirkstoffe umgestellt werden.

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

Für ältere Patienten wird dieselbe Dosierung der Kombination empfohlen wie für Erwachsene. Der Blutdruck ist engmaschig zu überwachen.

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Olmeblo HCT ist kontraindiziert bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min).

Die maximale Dosis beträgt bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 bis 60 ml/min) 20 mg Olmesartanmedoxomil einmal täglich, da bei

dieser Patientengruppe begrenzte Erfahrung mit höheren Dosierungen vorliegt. Eine regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion wird empfohlen. Olmeblo HCT 40 mg/12,5 mg und 40 mg/25 mg ist somit in sämtlichen Stadien einer eingeschränkten Nierenfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Olmeblo HCT 40 mg/12,5 mg und 40 mg/25 mg sind bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht zu verwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eine engmaschige Überwachung des Blutdruckes und der Nierenfunktion ist bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen, die Diuretika und/oder andere antihypertensive Mittel erhalten, angeraten.

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird eine Initialdosis von 10 mg Olmesartanmedoxomil einmal täglich empfohlen, und die Maximaldosis darf 20 mg einmal täglich nicht übersteigen. Es gibt keine Erfahrungen mit Olmesartanmedoxomil bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion.

Olmeblo HCT 40 mg/12,5 mg und 40 mg/25 mg darf somit nicht von Patienten mit mäßig bis stark eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2), Cholestase und Gallengangobstruktion (siehe Abschnitt 4.3) eingenommen werden.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Olmeblo HCT bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Die Filmtabletten sind mit einer ausreichenden Menge an Flüssigkeit (z.B. einem Glas Wasser) einzunehmen. Sie sind täglich zur selben Tageszeit unzerkaut einzunehmen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder andere Sulfonamid-Abkömmlinge (da Hydrochlorothiazid ein von Sulfonamiden abstammendes Arzneimittel ist).
- Eingeschränkte Nierenfunktion (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).
- Refraktäre Hypokaliämie, Hyperkalzämie, Hyponatriämie und symptomatische Hyperurikämie.
- Mäßig bis stark eingeschränkte Leberfunktion, Cholestase und Erkrankungen mit Gallengangobstruktion (siehe Abschnitt 5.2).
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Die gleichzeitige Anwendung von Olmeblo HCT 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**

#### Akute Atemwegstoxizität

Es wurden sehr seltene schwere Fälle von akuter Atemwegstoxizität, einschließlich des akuten Atemnotsyndroms (ARDS), nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid berichtet. Ein Lungenödem entwickelt sich typischerweise innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid. Zu den Symptomen gehören zu Beginn Dyspnoe, Fieber, Verschlechterung der Lungenfunktion und Hypotonie. Bei Verdacht auf ARDS sollte Olmeblo HCT abgesetzt und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Hydrochlorothiazid darf nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid bereits einmal ein ARDS aufgetreten ist.

### Intravaskulärer Volumenmangel

Eine symptomatische Hypotonie kann, insbesondere nach der ersten Dosis, bei Patienten auftreten, bei denen ein Volumen- und/oder Natriummangel aufgrund einer hochdosierten Diuretikabehandlung, salzarter Diät, Durchfall oder Erbrechen vorliegt. Solche Zustände sind vor Anwendung von Olmeblo HCT 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 eine gleichzeitige Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die dieses System beeinflussen, mit akuter Hypotonie, Azotämie, Oligurie oder in seltenen Fällen einem akuten Nierenversagen in Zusammenhang gebracht.

### 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

Olmeblo HCT darf nicht bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion angewendet werden (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) (siehe Abschnitt 4.3).

Die maximale Dosis beträgt bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 bis 60 ml/min) 20 mg Olmesartanmedoxomil einmal täglich.

Dennoch ist Olmeblo HCT 20 mg/12,5 mg und 20 mg/25 mg solchen Patienten mit Vorsicht zu verabreichen und eine regelmäßige Kontrolle der Serumkalium-, Kreatinin- und Harnsäurespiegel wird empfohlen.

Eine mit Thiazid-Diuretika assoziierte Azotämie kann bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vorkommen. Bei einem offensichtlichen Fortschreiten der Nierenfunktionsstörung ist eine sorgfältige Neubewertung der Therapie erforderlich und ein Absetzen der diuretischen Therapie zu erwägen.

Olmeblo HCT 40 mg/12,5 mg und 40 mg/25 mg ist somit in sämtlichen Stadien einer eingeschränkten Nierenfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Es liegen zurzeit keine Erfahrungen zur Anwendung von Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid bei Patienten kurz nach Nierentransplantation vor.

### 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.

### Eingeschränkte Leberfunktion

Es liegen zurzeit keine Erfahrungen mit Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion vor.

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion darf die Maximaldosis 20 mg Olmesartanmedoxomil nicht übersteigen.

Zudem können geringe Veränderungen des Flüssigkeits- und Elektrolytgleichgewichtes während der Thiazid-Therapie bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder progredienter Lebererkrankung ein hepatisches Koma verursachen.

Die Anwendung von Olmeblo HCT 40 mg/12,5 mg und 40 mg/25 mg ist somit bei Patienten mit mäßig bis stark eingeschränkter Leberfunktion, Cholestase und Gallengangsobstruktion kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2). Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2).

#### 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 Olmeblo HCT bei diesen Patienten nicht empfohlen.

#### Metabolische und endokrine Wirkungen

Eine Thiazid-Therapie kann die Glucose-Toleranz beeinträchtigen. Bei diabetischen Patienten können Dosisanpassungen von Insulin oder oralen Antidiabetika erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5). Ein latenter Diabetes mellitus kann während einer Thiazid-Therapie manifest werden.

Anstiege der Cholesterin- und Triglyceridspiegel sind unerwünschte Wirkungen, die im Zusammenhang mit einer Thiaziddiuretika-Therapie bekannt sind.

Bei einigen Patienten, die eine Thiazid-Therapie erhalten, kann eine Hyperurikämie vorkommen oder eine Gicht ausgelöst werden.

#### Elektrolyt-Ungleichgewicht

Wie bei jedem Patienten, der eine diuretische Therapie erhält, ist eine regelmäßige Bestimmung der Serumelektrolyte in angemessenen Intervallen durchzuführen.

Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können ein Ungleichgewicht im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt (einschließlich Hypokaliämie, Hyponatriämie und hypochlorämische Alkalose) verursachen. Warnsignale eines Flüssigkeits- oder Elektrolyt-Ungleichgewichts sind Mundtrockenheit, Durst, Schwäche, Lethargie, Benommenheit, Rastlosigkeit, Muskelschmerzen oder Krämpfe, Muskelermüdung, Hypotonie, Oligurie, Tachykardie und gastrointestinale Störungen wie Nausea oder Erbrechen (siehe Abschnitt 4.8).

Das Risiko einer Hypokaliämie ist am größten bei Patienten mit einer Leberzirrhose, bei Patienten mit einer schnellen Diurese, bei Patienten, die eine ungeeignete orale Zufuhr von Elektrolyten erhalten, sowie bei Patienten, die eine begleitende Therapie mit Kortikosteroiden oder ACTH erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

Im Gegensatz dazu kann aufgrund des Antagonismus am Angiotensin-II-Rezeptor (AT<sub>1</sub>) durch den Bestandteil Olmesartanmedoxomil von Olmeblo HCT Hyperkaliämie auftreten, besonders, wenn eine eingeschränkte Nierenfunktion und/oder eine Herzinsuffizienz sowie Diabetes mellitus vorhanden sind. Eine entsprechende Kontrolle des Serumkaliumspiegels wird bei diesen Risikopatienten empfohlen. Kaliumsparende Diuretika, Kaliumergänzungspräparate oder kaliumhaltige Salzersatzpräparate und andere Arzneimittel, welche die Serumkaliumspiegel erhöhen können (z.B. Heparin), sind gemeinsam mit Olmeblo HCT vorsichtig zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.5).

Es gibt keine Anzeichen dafür, dass Olmesartanmedoxomil eine Diuretika-induzierte Hyponatriämie reduzieren oder verhindern könnte. Ein Chloriddefizit ist im Allgemeinen leicht und bedarf üblicherweise keiner Behandlung.

Thiazide können die renale Calciumausscheidung vermindern und zu einer vorübergehenden und leichten Erhöhung des Serum-Calciums führen, ohne dass Störungen des Calciumstoffwechsels bekannt sind. Eine Hyperkalzämie kann ein Hinweis auf einen versteckten Hyperparathyreoidismus sein. Thiazide sind vor Durchführung eines Funktionstests der Nebenschilddrüse abzusetzen.

Thiazide haben gezeigt, dass sie die Magnesiumausscheidung im Urin erhöhen, was zu einer Hypomagnesiämie führen kann.

Bei ödematösen Patienten kann es an heißen Tagen zu einer Verdünnungshyponatriämie kommen.

#### Lithium

Wie mit anderen Arzneimitteln, die Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und Thiazide in Kombination enthalten, wird die Kombination von Lithium und Olmeblo HCT nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

#### 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 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.

#### Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Engwinkelglaukom

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und akutem Engwinkelglaukom führen kann. Symptome wie eine akut einsetzende verminderte Sehschärfe oder Augenschmerzen können 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 intraokulare Druck außer Kontrolle bleibt. Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Engwinkelglaukoms können auch bekannte Sulfonamid- oder Penicillinallergien sein.

#### 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, soll Olmesartan abgesetzt und eine angemessene Überwachung eingeleitet werden, bis die Symptome vollständig verschwunden sind.

#### Ethnische Unterschiede

Wie bei allen anderen Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten auch, ist der blutdrucksenkende Effekt von Olmesartanmedoxomil bei dunkelhäutigen Patienten ein wenig geringer als bei hellhäutigen, möglicherweise aufgrund einer höheren Prävalenz eines niedrigen Renin-Status bei hypertensiven Patienten der dunkelhäutigen Bevölkerungsgruppe.

#### 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 überdacht werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

#### Dopinghinweis

Die Anwendung des Arzneimittels Olmeblo HCT kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Olmeblo HCT als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

#### Schwangerschaft

Eine Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten darf nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Sofern die Fortführung der Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten 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 Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten unverzüglich zu beenden und, falls 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.

Bei Patienten mit oder ohne Allergie oder Bronchialasthma in der Anamnese können Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Hydrochlorothiazid vorkommen, diese sind jedoch wahrscheinlicher bei Patienten mit einer solchen Anamnese.

Die Verschlechterung oder der Ausbruch eines systemischen Lupus erythematodes wurde mit der Anwendung von Thiaziddiuretika berichtet.

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**

#### **Mögliche Wechselwirkungen in Zusammenhang mit Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid**

Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel wird nicht empfohlen:

*Lithium*

Bei gleichzeitiger Gabe von Lithium und ACE-Hemmern und selten bei Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ist ein reversibler Anstieg der Serumlithiumkonzentrationen und der Toxizität berichtet worden. Zudem wird die renale Clearance von Lithium durch Thiazide verringert und in der Folge kann das Risiko einer Lithiumtoxizität erhöht sein. Die Kombination von Olmeblo HCT und Lithium wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn sich die Kombination als notwendig erweist, wird eine sorgfältige Kontrolle des Serumlithiumspiegels empfohlen.

Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel ist mit Vorsicht durchzuführen:

*Baclofen*

Es kann zu einer Potenzierung der blutdrucksenkenden Wirkung kommen.

*Nicht-steroidale 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 des Risikos eines akuten Nierenversagens, das meistens reversibel ist. Daher ist die Kombination insbesondere bei älteren Patienten vorsichtig anzuwenden. Die Patienten müssen ausreichend hydriert werden und eine Überprüfung der Nierenfunktion zu Behandlungsbeginn und regelmäßig danach wird empfohlen.

Bei gleichzeitiger Anwendung folgender Arzneimittel ist zu berücksichtigen:

*Amifostin*

Es kann zu einer Potenzierung der blutdrucksenkenden Wirkung kommen.

*Andere blutdrucksenkende Mittel*

Die blutdrucksenkende Wirkung von Olmeblo HCT kann bei gleichzeitiger Verabreichung mit anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln 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-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, Kaliumergänzungspräparate, kaliumhaltige Salzersatzpräparate oder andere Arzneimittel, die den Serumkaliumspiegel erhöhen können (z.B. Heparin, ACE-Hemmer), angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Wenn Arzneimittel, die den Kaliumspiegel beeinflussen, in Kombination mit Olmeblo HCT verschrieben werden, wird eine Überwachung der Serumkaliumspiegel angeraten.

#### *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 ist eine Einnahme von Olmesartanmedoxomil im Abstand von mindestens 4 Stunden vor der Colesevelamhydrochlorid-Dosis in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 5.2).

#### Zusätzliche Information:

Nach einer Antacidum-Therapie (Magnesium-Aluminium-Hydroxid) wurde eine geringe Reduktion der Bioverfügbarkeit von Olmesartan beobachtet.

Olmesartanmedoxomil zeigte keine signifikante Wirkung auf die Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik von Warfarin oder die Pharmakokinetik von Digoxin.

Die gemeinsame Verabreichung von Olmesartanmedoxomil mit Pravastatin zeigte bei gesunden Probanden keine relevante klinische Wirkung auf die Pharmakokinetik beider 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. Es hatte bei Ratten keinen oder einen minimalen Induktionseffekt auf die Cytochrom P450-Aktivität. Es sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen Olmesartan und Arzneimitteln, die über die oben genannten Cytochrom P450-Enzyme metabolisiert werden, zu erwarten.

### **Mögliche Wechselwirkungen in Zusammenhang mit Hydrochlorothiazid**

Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel wird nicht empfohlen:

#### *Arzneimittel, die den Kalium-Spiegel beeinflussen*

Die kaliuretische Wirkung von Hydrochlorothiazid (siehe Abschnitt 4.4) kann potenziert werden durch gleichzeitige Verabreichung von anderen Arzneimitteln, die mit einem Kaliumverlust und Hypokaliämie einhergehen (z.B. andere kaliuretische Diuretika, Laxantien, Kortikosteroide, ACTH, Amphotericin, Carbenoxolon, Penicillin G Natrium oder Salicylsäurederivate). Daher wird die gleichzeitige Verabreichung nicht empfohlen.

Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel ist mit Vorsicht durchzuführen:

#### *Calciumsalze*

Thiaziddiuretika können die Serumcalciumspiegel aufgrund einer herabgesetzten Exkretion erhöhen. Wenn Calciumergänzungen verschrieben werden müssen, sind die Serumcalciumspiegel zu überwachen und die Calciumdosierung entsprechend anzupassen.

#### *Colestyramin- und Colestipol-Harze*

In Gegenwart von anionischen Austauschharzen ist die Resorption von Hydrochlorothiazid beeinträchtigt.

### *Digitalisglykoside*

Eine Thiazid-induzierte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie kann das Auftreten von Digitalis-induzierten Arrhythmien begünstigen.

### *Arzneimittel, die durch Störungen des Serumkaliums beeinflusst werden*

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Olmeblo HCT mit Arzneimitteln, die durch Störungen des Serumkaliums beeinflusst werden (z.B. Digitalisglykoside und Antiarrhythmika), wird ein regelmäßiges Überprüfen des Serumkaliums und EKGs empfohlen. Dasselbe gilt für die folgenden Arzneimittel, die Torsade de pointes (ventrikuläre Tachykardie) verursachen (einschließlich einiger Antiarrhythmika), da Hypokaliämie einen prädisponierenden Faktor für Torsade de pointes darstellt:

- Klasse Ia-Antiarrhythmika (z.B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid)
- Klasse III-Antiarrhythmika (z.B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid)
- Einige Antipsychotika (z.B. Thioridazin, Chlorpromazin, Levomepromazin, Trifluoroperazin, Cyamemazin, Sulpirid, Sultoprid, Amisulprid, Tiaprid, Pimozid, Haloperidol, Droperidol)
- Andere (z.B. Bepridil, Cisaprid, Diphemanil, Erythromycin i.v., Halofantrin, Mizolastin, Pentamidin, Sparfloxacin, Terfenadin, Vincamin i.v.)

### *Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien (z.B. Tubocurarin)*

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

### *Anticholinergika (z.B. Atropin, Biperiden)*

Zunahme der Bioverfügbarkeit von Diuretika des Thiazid-Typs durch eine herabgesetzte gastrointestinale Motilität und Entleerungsrate des Magens.

### *Antidiabetika (orale und Insulin)*

Eine Thiazid-Therapie kann die Glucose-Toleranz beeinflussen. Dosisanpassungen des blutzuckersenkenden Arzneimittels können erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

### *Metformin*

Metformin ist aufgrund des Risikos einer durch ein mögliches funktionales Nierenversagen in Verbindung mit Hydrochlorothiazid verursachten Laktatazidose mit Vorsicht anzuwenden.

### *Betablocker und Diazoxid*

Die hyperglykämische Wirkung von Betablockern und Diazoxid kann durch Thiazide verstärkt werden.

### *Den Blutdruck erhöhende Amine (z.B. Noradrenalin)*

Die Wirkung von den blutdruckerhöhenden Aminen kann reduziert sein.

### *Arzneimittel, die in der Therapie von Gicht eingesetzt werden (z.B. Probenecid, Sulfipyrazon und Allopurinol)*

Eine Dosisanpassung von urikosurischen Arzneimitteln kann nötig sein, da Hydrochlorothiazid den Serumspiegel von Harnsäure anheben kann. Eine Steigerung der Dosis von Probenecid oder Sulfipyrazon kann erforderlich sein. Die gleichzeitige Verabreichung von Thiaziddiuretika kann das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol verstärken.

### *Amantadin*

Thiazide können das Risiko von durch Amantadin verursachten Nebenwirkungen erhöhen.

### *Zytotoxische Mittel (z.B. Cyclophosphamid, Methotrexat)*

Thiazide können die renale Ausscheidung von zytotoxischen Arzneimitteln reduzieren und deren myelosuppressiven Effekt verstärken.

### *Salicylate*

Im Fall von hohen Salicylat-Dosierungen kann Hydrochlorothiazid die toxische Wirkung von Salicylaten auf das Zentralnervensystem verstärken.

### *Methyldopa*

Es gab vereinzelt Berichte über das Auftreten einer hämolytischen Anämie bei gleichzeitiger Verabreichung von Hydrochlorothiazid und Methyldopa.

### *Ciclosporin*

Die gleichzeitige Behandlung mit Ciclosporin kann das Risiko einer Hyperurikämie und von gichtartigen Komplikationen erhöhen.

### *Tetracycline*

Die gleichzeitige Verabreichung von Tetracyclinen und Thiaziden erhöht das Risiko einer Tetracyclin-induzierten Harnstofferrhöhung. Diese Wechselwirkung ist möglicherweise nicht zutreffend für Doxycyclin.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.3)

In Anbetracht der Wirkungen der Einzelkomponenten dieses Kombinationsproduktes auf eine Schwangerschaft, wird die Anwendung von Olmeblo HCT während des ersten Schwangerschaftstrimesters nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Olmeblo HCT im zweiten und dritten Trimester der Schwangerschaft ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

*Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIIRAs)* Die Anwendung von AIIIRAs wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Anwendung von AIIIRAs im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Epidemiologischen Hinweise zum teratogenen Risiko nach Einnahme von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters lassen keine abschließende Beurteilung zu; ein geringer Anstieg des Risikos kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Solange keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko von AIIIRAs vorliegen, ist ein ähnliches Risiko auch für diese Substanzklasse anzunehmen. Außer in jenen Fällen, in denen eine Therapie mit AIIIRAs 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 AIIIRAs sofort abzusetzen und, falls angezeigt, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit AIIIRAs während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxisch wirkt (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und beim Neugeborenen toxische Wirkungen (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) auslösen kann (siehe Abschnitt 5.3).

Im Falle einer Exposition mit AIIIRAs ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschallkontrollen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

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

### *Hydrochlorothiazid*

Es gibt nur begrenzte Erfahrung mit Hydrochlorothiazid während der Schwangerschaft, speziell während des ersten Trimesters. Tierexperimentelle Studien sind unzureichend.

Hydrochlorothiazid passiert die Plazenta. Basierend auf dem pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann seine Verwendung während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters die fetoplazentare Durchblutung beeinträchtigen und als Folge beim Fötus und Säugling Effekte wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenie hervorrufen.

Hydrochlorothiazid ist nicht bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder Präeklampsie aufgrund des Risikos eines reduzierten Plasmavolumens und einer plazentalen Hypoperfusion zu verwenden, da es keinen positiven Effekt auf den Krankheitsverlauf hat.

Hydrochlorothiazid ist nicht bei Schwangeren mit essentieller Hypertonie zu verwenden, außer in seltenen Fällen, in denen keine andere Behandlung angewendet werden kann.

### Stillzeit

#### *Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIAs)*

Da keine Information zur Anwendung von Olmesartanmedoxomil in der Stillzeit vorliegt, wird Olmeblo HCT nicht empfohlen und alternative Therapien mit besser etablierten Sicherheitsprofilen bei Anwendung in der Stillzeit sind vorzuziehen, insbesondere wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

#### *Hydrochlorothiazid*

Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Thiaziddiuretika können in hohen Dosen, die eine intensive Diurese verursachen, die Laktation hemmen.

Die Einnahme von Olmeblo HCT während der Stillzeit wird nicht empfohlen.

Wenn Olmeblo HCT während der Stillzeit angewandt wird, ist die Dosis so gering wie möglich zu halten.

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

Olmeblo HCT kann einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Bei Patienten, die Antihypertensiva einnehmen, können Schwindel oder Müdigkeit auftreten, wodurch die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt werden kann.

### **4.8 Nebenwirkungen**

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während der Behandlung mit Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid sind Kopfschmerzen (2,9%), Schwindel (1,9%) und Müdigkeit (1,0%).

Hydrochlorothiazid kann einen Volumenverlust verursachen oder verstärken, welcher zu Störungen im Elektrolythaushalt führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Die Sicherheit von Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid 40 mg/12,5 mg und 40 mg/25 mg wurde in klinischen Studien mit 3.709 Patienten untersucht, die Olmesartanmedoxomil in Kombination mit Hydrochlorothiazid erhielten. Weitere Nebenwirkungen, die mit der fixen Dosiskombination von Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid in der geringeren Dosierung von 20 mg/12,5 mg und 20 mg/25 mg berichtet wurden, können auch mögliche Nebenwirkungen für Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid 40 mg/12,5 mg und 40 mg/25 mg sein.

Nebenwirkungen von Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid aus klinischen Studien, Sicherheitsstudien nach Markteinführung und Spontanberichten sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst, sowie die Nebenwirkungen der einzelnen Komponenten

Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid, basierend auf dem bekannten Sicherheitsprofil dieser Substanzen.

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

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit		
		Olmesartan-medoxomil/HCT	Olmesartan	HCT
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sialadenitis			selten
Gutartige, bösartige 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	
	Hypertriglyzeridämie	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
	Verwirrheitszustände			häufig
	Konvulsionen			selten
	Bewusstseinsstörungen (wie z.B. Bewusstseinsverlust)	selten		
	Schwindel/Benommenheit	häufig	häufig	häufig
	Kopfschmerzen	häufig	häufig	selten

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit		
		Olmesartan-medoxomil/HCT	Olmesartan	HCT
	Appetitverlust			gelegentlich
	Parästhesie			selten
	Lageschwindel	gelegentlich		
	Schläfrigkeit	gelegentlich		
	Synkope	gelegentlich		
Augenerkrankungen	verminderte Bildung von Tränenflüssigkeit			selten
	vorübergehendes verschwommenes Sehen			selten
	Verschlechterung einer bestehenden Myopie			gelegentlich
	Xanthopsie			selten
	Aderhauterguss, akute Myopie, akutes Engwinkelglaukom			nicht bekannt
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo	gelegentlich	gelegentlich	selten
Herzerkrankungen	Angina pectoris		gelegentlich	
	Herzrhythmusstörungen			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	Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)			sehr selten
	Abdominalschmerzen	gelegentlich	häufig	häufig
	Konstipation			häufig
	Diarrhö	gelegentlich	häufig	häufig
	Dyspepsie	gelegentlich	häufig	
	Gastritis			häufig
	Gastroenteritis		häufig	
	Blähungen			häufig
	Übelkeit	gelegentlich	häufig	häufig
	Pankreatitis			selten
	Paralytischer Ileus			sehr selten
	Erbrechen	gelegentlich	gelegentlich	häufig
	Intestinales Angioödem		selten	
Sprue-ähnliche Enteropathie (siehe Abschnitt 4.4)		sehr selten		
Leber- und	Akute Cholezystitis			selten

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit		
		Olmesartan-medoxomil/HCT	Olmesartan	HCT
Gallenerkrankungen	Gelbsucht (intrahepatischer cholestatischer Ikterus)			selten
	Autoimmunhepatitis*		nicht bekannt	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Allergische Dermatitis		gelegentlich	
	Anaphylaktische Hautreaktionen			selten
	Angioödem	selten	selten	
	Kutane Lupus erythematodes-artige Reaktionen			selten
	Ekzem	gelegentlich		
	Erythem			gelegentlich
	Exanthem		gelegentlich	
	Photosensibilitätsreaktionen			gelegentlich
	Pruritus		gelegentlich	gelegentlich
	Purpura			gelegentlich
	Ausschlag	gelegentlich	gelegentlich	gelegentlich
	Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes			selten
	Toxische epiderme Nekrolyse			selten
	Urtikaria	selten	gelegentlich	gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie	gelegentlich		
	Arthritis		häufig	
	Rückenschmerzen	gelegentlich	häufig	
	Muskelspasmen	gelegentlich	selten	
	Muskelschwäche			selten
	Myalgie	gelegentlich	gelegentlich	
	Schmerzen in einer Extremität	gelegentlich		
	Parese			selten
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	Akutes Nierenversagen	selten	selten	
	Hämaturie	gelegentlich	häufig	
	Interstitielle Nephritis			selten
	Niereninsuffizienz		selten	
	Nierenfunktionsstörungen			selten
	Harnwegsinfekt		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	
	Gesichtsödeme		gelegentlich	
	Müdigkeit	häufig	häufig	
	Fieber			selten
	Grippeähnliche Symptome		häufig	
	Lethargie		selten	
	Unwohlsein	selten	gelegentlich	
	Schmerzen		häufig	
	Periphere Ödeme	häufig	häufig	
Schwäche	gelegentlich			

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit		
		Olmesartan-medoxomil/HCT	Olmesartan	HCT
Untersuchungen	Alanin-Aminotransferase erhöht	gelegentlich		
	Aspartat-Aminotransferase erhöht	gelegentlich		
	Serumcalcium-Spiegel erhöht	gelegentlich		
	Serumcreatinin-Spiegel erhöht	gelegentlich	selten	häufig
	Serumcreatinin-Phosphokinase-Spiegel erhöht		häufig	
	Serumglukose-Spiegel erhöht	gelegentlich		
	Serumhämatokrit erniedrigt	selten		
	Serumhämoglobin erniedrigt	selten		
	Blutfette erhöht	gelegentlich		
	Serumkalium-Spiegel erniedrigt	gelegentlich		
	Serumkalium-Spiegel erhöht	gelegentlich		
	Blutharnstoff-Spiegel erhöht	gelegentlich	häufig	häufig
	Blutharnstoff-Stickstoff erhöht	selten		
	Blutharnsäure-Spiegel erhöht	selten		
	Gamma-Glutamyl-Transferase erhöht	gelegentlich		
Leberenzyme erhöht		häufig		

\* 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.

#### 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

Es ist keine spezifische Information über die Wirkungen oder die Behandlung von Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid bei Überdosierung vorhanden. Der Patient hat sorgfältig überwacht zu werden und die Behandlung hat symptomatisch und unterstützend zu erfolgen. Das Vorgehen hängt von der Zeit, die seit der Einnahme vergangen ist, und von der Schwere der Symptome ab. Vorgeschlagene Maßnahmen sind z.B. ein Herbeiführen von Erbrechen und/oder eine Magenspülung. Aktivkohle kann bei der Behandlung der Überdosierung zweckmäßig sein. Serumelektrolyte und Kreatinin sind ständig zu überwachen. Beim Auftreten einer Hypotonie ist der Patient in Rückenlage zu bringen und hat rasch einen Salz- und Volumenersatz zu erhalten.

Als wahrscheinlichste Manifestation einer Überdosierung mit Olmesartanmedoxomil wird das Auftreten einer Hypotonie und Tachykardie erwartet; Bradykardie kann ebenfalls auftreten. Eine Überdosierung mit Hydrochlorothiazid ist aufgrund einer ausgeprägten Diurese mit einem Elektrolytmangel (Hypokaliämie, Hypochlorämie) und einer Dehydrierung verbunden. Die häufigsten Anzeichen und Symptome einer Überdosierung sind Nausea und Somnolenz. Hypokaliämie kann sich in Muskelspasmen äußern und/oder Herzrhythmusstörungen verstärken, die im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Anwendung von Digitalisglykosiden oder bestimmten antiarrhythmischen Arzneimitteln stehen.

Es gibt keine Angaben bezüglich der Dialysierbarkeit von Olmesartan oder Hydrochlorothiazid.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonisten und Diuretika

ATC-Code: C09DA08

#### Wirkmechanismus/Pharmakodynamische Wirkungen

Olmeblo HCT ist eine Kombination eines Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, Olmesartanmedoxomil, mit einem Thiaziddiuretikum, Hydrochlorothiazid. Die Kombination dieser Bestandteile besitzt eine additive antihypertensive Wirkung, wobei der Blutdruck in einem höheren Ausmaß als durch eine der beiden Einzelkomponenten gesenkt wird.

Eine einmal tägliche Gabe von Olmeblo HCT erzielt eine wirksame und gleichmäßige Senkung des Blutdrucks über das 24-stündige Dosierungsintervall.

Olmesartanmedoxomil ist ein oral wirksamer, selektiver Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist (Typ AT<sub>1</sub>). Angiotensin-II ist das primäre vasoaktive Hormon des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und spielt eine bedeutende Rolle in der Pathophysiologie des Bluthochdrucks. Die Wirkungen von Angiotensin-II inkludieren Vasokonstriktion, Stimulation der Synthese und Freisetzung von Aldosteron, kardiale Stimulation und renale Reabsorption von Natrium. Olmesartan blockiert die Vasokonstriktion und den Aldosteron-ausschüttenden Effekt von Angiotensin-II indem es die Bindung an den AT<sub>1</sub>-Rezeptor im Gewebe, einschließlich in der glatten Gefäßmuskulatur und in der Nebenniere, blockiert. Die Wirkung von Olmesartan ist unabhängig vom Ursprung oder Syntheseweg von Angiotensin-II. Der selektive Antagonismus des Angiotensin-II (AT<sub>1</sub>)-Rezeptors durch Olmesartan führt zum Anstieg des Plasma-Renin-Spiegels und der Angiotensin-I- und -II-Konzentrationen sowie zu einer geringen Abnahme der Plasma-Aldosteron-Konzentration.

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 abrupter 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.

Die Wirkung von Olmesartanmedoxomil auf Mortalität und Morbidität ist noch nicht bekannt.

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 war.

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

Der primäre kombinierte Endpunkt (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten der Verdoppelung von Serum-Kreatinin, terminaler Niereninsuffizienz, Tod jeglicher Ursache) trat bei 116 Patienten der Olmesartan-Gruppe (41,1%) und bei 129 Patienten (45,4%) der Placebo-Gruppe (HR: 0,97 (95% CI 0,75 bis 1,24); p-Wert 0,791) auf.

Der kombinierte sekundäre kardiovaskuläre Endpunkt trat bei 40 mit Olmesartan behandelten Patienten (14,2%) und 53 mit Placebo behandelten Patienten (18,7%) auf. Dieser kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt umfasste kardiovaskulären Tod bei 10 Patienten (3,5%) 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%).

Hydrochlorothiazid ist ein Thiaziddiuretikum. Der Mechanismus der blutdrucksenkenden Wirkung von Thiaziddiuretika ist nicht völlig bekannt. Thiazide beeinflussen den renalen tubulären Mechanismus der Elektrolyt-Rückresorption, wobei die Ausscheidung von Natrium und Chlorid in etwa gleichem Ausmaß erhöht wird. Die diuretische Wirkung von Hydrochlorothiazid führt zu einer Reduktion des Plasmavolumens, zu einer Steigerung der Plasma-Renin-Aktivität und der Aldosteron-Sekretion mit anschließender Steigerung des Kalium- und Bikarbonat-Verlustes im Urin und einer Abnahme des Serumkaliums. Die Renin-Aldosteron-Verbindung wird durch Angiotensin-II vermittelt. Daher trägt die gemeinsame Verabreichung eines Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten zu einer Umkehrung des durch Thiaziddiuretika verursachten Kaliumverlustes bei. Der Beginn der Diurese erfolgt etwa 2 Stunden nach der Hydrochlorothiazid-Verabreichung, und etwa 4 Stunden nach der Verabreichung kommt es zur maximalen Wirkung, wobei die Wirkung für ungefähr 6 bis 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 Reduktion des Blutdrucks, der im Allgemeinen mit der Dosis jeder Komponente ansteigt. In gepoolten placebokontrollierten Studien führte die Verabreichung von Kombinationen mit Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid in Dosierungen von 20/12,5 mg und 20/25 mg zu mittleren placebosubtrahierten Reduktionen des systolischen/ diastolischen Blutdrucks von 12/7 mmHg bzw. 16/9 mmHg. Alter und Geschlecht hatten keinen klinisch relevanten Effekt auf das Ansprechen der Behandlung mit der Kombinationstherapie Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid.

Die Verabreichung von 12,5 mg und 25 mg Hydrochlorothiazid an Patienten, die mit einer Monotherapie von 20 mg Olmesartanmedoxomil unzureichend kontrolliert wurden, führte zu einer zusätzlichen Reduktion des systolischen/diastolischen 24-Stunden-Blutdrucks, gemessen in Form von ambulanter Blutdrucküberwachung, um 7/5 mmHg bzw. um 12/7 mmHg im Vergleich zu den Ausgangswerten der Olmesartanmedoxomil-Monotherapie. Die auf konventionelle Art gemessenen zusätzlichen mittleren systolischen/diastolischen Blutdruckreduktionen im Vergleich zu den Ausgangswerten betragen 11/10 mmHg bzw. 15/11 mmHg.

Die Wirksamkeit der Kombinationstherapie Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid wurde über lange Zeit (1 Jahr) aufrechterhalten. Das Absetzen der Olmesartanmedoxomil-Therapie, mit oder ohne begleitende Hydrochlorothiazid-Therapie, führte zu keiner Rebound-Hypertonie.

Die Wirkungen der fixen Dosiskombination von Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid auf Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität sind derzeit noch nicht bekannt.

Die Fixkombinationen von Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid 40 mg/12,5 mg und 40 mg/25 mg wurden in drei klinischen Studien mit 1.482 hypertonen Patienten untersucht.

Eine doppelblinde Studie zu essentieller Hypertonie untersuchte die Wirksamkeit der Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid 20 mg/12,5 mg Kombinationstherapie im Vergleich zu Olmesartanmedoxomil-Monotherapie 40 mg. Primärparameter für die Wirksamkeit war die durchschnittliche Reduktion des diastolischen Blutdrucks im Sitzen. Der systolische/diastolische Blutdruck wurde nach 8-wöchiger Therapiedauer in der Kombinationsgruppe um 31,9/18,9 mmHg reduziert im Vergleich zu 26,5/15,8 mmHg in der Monotherapiegruppe ( $p < 0,0001$ ).

In einer doppelblinden aber nicht-kontrollierten zweiten Phase dieser Studie ergab ein Auftitrieren von Nonrespondern von Olmesartanmedoxomil-Monotherapie 40 mg auf Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid 40 mg/12,5 mg genauso wie von Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid 40 mg/12,5 mg auf Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid 40 mg/25 mg eine weitere relevante Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks. Damit konnte bestätigt werden, dass ein weiteres Auftitrieren ein klinisch sinnvoller Weg ist, die Blutdruck-Kontrolle zu verbessern.

In einer zweiten doppelblind randomisierten placebokontrollierten Studie wurde die Wirksamkeit von zusätzlichem Hydrochlorothiazid bei Patienten untersucht, die nach 8-wöchiger Therapie mit Olmesartanmedoxomil 40 mg nicht adäquat kontrolliert werden konnten. Die Patienten setzten entweder die Therapie mit Olmesartanmedoxomil 40 mg fort oder erhielten zusätzlich Hydrochlorothiazid 12,5 mg oder 25 mg für weitere 8 Wochen. Eine vierte Gruppe wurde randomisiert: Sie erhielten Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid 20 mg/12,5 mg. Die zusätzliche Gabe von Hydrochlorothiazid 12,5 mg oder 25 mg führte zu einer weiteren Reduktion des systolischen/diastolischen Blutdrucks um 5,2/3,4 mmHg ( $p < 0,0001$ ) bzw. 7,4/5,3 mmHg ( $p < 0,0001$ ) verglichen mit der alleinigen Olmesartanmedoxomil 40 mg-Therapie.

Der Vergleich zwischen Patienten, die Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid 20 mg/12,5 mg oder Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid 40 mg/12,5 mg erhielten, zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied bei der Reduktion des systolischen Blutdrucks von 2,6 mmHg für die höher dosierte Kombination ( $p = 0,0255$ ), wobei bei der Reduktion des diastolischen Blutdrucks ein Unterschied von 0,9 mmHg beobachtet wurde. Ambulante Blutdruckkontrollen basierten auf einer mittleren Änderung innerhalb von 24 Stunden; tageszeitliche und nächtliche diastolische und systolische Blutdruckdaten bestätigten das Ergebnis von konventionellen Blutdruckmessungen.

In einer anderen doppelblind randomisierte Studie wurde bei Patienten mit inadäquat kontrolliertem Blutdruck nach 8-wöchiger Therapie mit Olmesartanmedoxomil 40 mg die Wirksamkeit der Kombinationstherapie Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid 20 mg/25 mg mit Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid 40 mg/25 mg verglichen.

Nach 8 Wochen Kombinationstherapie zeigte der systolische/diastolische Blutdruck eine signifikante Reduktion im Vergleich zum Ausgangswert um 17,1/10,5 mmHg in der Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid 20 mg/25 mg-Gruppe und um 17,4/11,2 mmHg in der Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid 40 mg/25 mg-Gruppe. Die Differenz zwischen beiden Therapiegruppen war bei der Verwendung konventioneller Blutdruckmessmethoden nicht statistisch signifikant. Diese Tatsache könnte mit der bekannten flachen Dosis-Wirkungskurve der Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten wie Olmesartanmedoxomil erklärt werden.

Jedoch wurde im Mittel für 24 Stunden ein klinisch bedeutender und statistisch signifikanter Unterschied des diastolischen und des systolischen Blutdrucks zugunsten der Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid 40 mg/25 mg-Gruppe im Vergleich zur Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid 20 mg/25 mg-Gruppe festgestellt, sowohl bei tageszeitlichen als auch bei nächtlichen Messungen. Der blutdrucksenkende Effekt von Olmesartanmedoxomil war unabhängig von Alter, Geschlecht und Diabetesstatus.

#### 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).

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. 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).

#### *Hydrochlorothiazid*

Nach oraler Verabreichung von Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid in Kombination betrug die mittlere Zeit bis zum Erreichen der Spitzenkonzentrationen von Hydrochlorothiazid 1,5 bis 2 Stunden nach Verabreichung. Hydrochlorothiazid ist zu 68% an Plasmaproteine gebunden und das apparente Verteilungsvolumen beträgt 0,83 bis 1,14 l/kg.

#### Biotransformation und Elimination

##### *Olmesartanmedoxomil*

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 <sup>14</sup>C-markiertem Olmesartanmedoxomil wurden 10 bis 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 Gallengangobstruktion 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.

##### *Hydrochlorothiazid*

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

##### *Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid*

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

#### Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

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

Bei Hochdruckpatienten war die AUC im Steady State bei älteren Patienten (65 bis 75 Jahre) im Vergleich zu einer jüngeren Gruppe um ca. 35% erhöht und bei sehr alten Patienten (≥ 75 Jahre) um ca. 44% (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 Freiwilligen vermindert ist.

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit leichter, mäßiger bzw. schwerer Einschränkung der Nierenfunktion stieg die AUC von Olmesartan im Steady State im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe um 62%, 82% bzw. 179% (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

Die maximale Dosis beträgt bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 bis 60 ml/min) 20 mg Olmesartanmedoxomil einmal täglich. Die Anwendung von Olmesartanmedoxomil bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) wird nicht empfohlen.

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

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

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.

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird eine Initialdosis von 10 mg Olmesartanmedoxomil einmal täglich empfohlen, und die Maximaldosis darf 20 mg einmal täglich nicht übersteigen. Olmesartanmedoxomil wurde nicht bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion untersucht (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

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

### 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**

Das toxische Potential von Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid-Kombinationen wurde im Zuge von oralen Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung an Ratten und Hunden über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten untersucht.

Wie bei jeder der Einzelsubstanzen und auch bei anderen Arzneimitteln dieser Klasse war das hauptsächliche toxikologische Zielorgan der Kombination die Niere. Die Kombination Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid führte zu funktionelle Nierenveränderungen (Anstiege von Harnstoff und Kreatinin im Serum). Hohe Dosierungen verursachten tubuläre Degeneration und Regeneration der Nieren von Ratten und Hunden, möglicherweise über eine

Veränderung der renalen Hämodynamik (herabgesetzte Nierendurchblutung verursacht durch eine Hypotonie mit einer tubulären Hypoxie und tubulären Zelldegeneration). Zudem verursachte die Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid-Kombination eine Abnahme roter Blutzell-Parameter (Erythrozyten, Hämoglobin und Hämatokrit) und eine Abnahme des Herzgewichts bei Ratten.

Diese Wirkungen wurden auch bei anderen AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten und ACE-Hemmern beobachtet und scheinen durch die pharmakologischen Wirkungen hoher Dosen von Olmesartanmedoxomil hervorgerufen worden und für Menschen in den empfohlenen therapeutischen Dosierungen nicht relevant zu sein.

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

Das karzinogene Potential der Kombination von Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid wurde nicht untersucht, da es keine Anzeichen relevanter karzinogener Wirkungen der beiden Einzelkomponenten in der klinischen Praxis gab.

Es gab keine Anzeichen einer teratogenen Wirkung bei Mäusen und Ratten, die mit Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid-Kombinationen behandelt wurden. Wie bei dieser Klasse von Arzneimitteln zu erwarten, wurde eine fetale Toxizität bei Ratten beobachtet, die durch ein signifikant reduziertes Körpergewicht der Föten zutage trat, wenn eine Behandlung mit Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid-Kombinationen während der Trächtigkeit erfolgte (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

Tablettenkern: Lactose-Monohydrat  
Niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose  
Hydroxypropylcellulose  
Mikrokristalline Cellulose Typ 102  
Magnesiumstearat

Filmüberzug: Opadry II Pink, bestehend aus:  
Hypromellose 6cP  
Titandioxid (E 171)  
Lactose-Monohydrat  
Macrogol 3350  
Triacetin (E 1518)  
Eisenoxid gelb (E 172)  
Eisenoxid rot (E 172)

### **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**

Blisterpackungen: Al-Al-Folie aus OPA/Aluminium/PVC-Aluminium

Packungsgrößen: 14, 28, 30, 90, 98, 100 Filmtabletten

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**

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 137228

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. Oktober 2016

**10. STAND DER INFORMATION**

Jänner 2025

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.