

### 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Olmesartan/Hydrochlorothiazid AL 20 mg/  
12,5 mg Filmtabletten  
Olmesartan/Hydrochlorothiazid AL 20 mg/  
25 mg Filmtabletten

### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

**Olmesartan/Hydrochlorothiazid AL  
20 mg/12,5 mg Filmtabletten**

Jede Filmtablette enthält 20 mg Olmesartanmedoxomil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 105,34 mg Lactose-Monohydrat.

**Olmesartan/Hydrochlorothiazid AL  
20 mg/25 mg Filmtabletten**

Jede Filmtablette enthält 20 mg Olmesartanmedoxomil und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 92,84 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. Darreichungsform

Filmtablette

**Olmesartan/Hydrochlorothiazid AL  
20 mg/12,5 mg Filmtabletten**

Beige, runde, bikonvexe Filmtablette mit einem Durchmesser von 8 mm.

**Olmesartan/Hydrochlorothiazid AL  
20 mg/25 mg Filmtabletten**

Lachsfarbene, runde, bikonvexe Filmtablette mit einem Durchmesser von 8 mm.

### 4. Klinische Angaben

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essenziellen Hypertonie.

Die fixe Kombination Olmesartan/Hydrochlorothiazid AL ist bei erwachsenen Patienten indiziert, deren Blutdruck mit Olmesartanmedoxomil allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

##### Erwachsene

Olmesartan/Hydrochlorothiazid AL ist nicht zur Initialbehandlung angezeigt, sondern bei Patienten, deren Blutdruck mit 20 mg Olmesartanmedoxomil allein nicht ausreichend kontrollierbar ist. Olmesartan/Hydrochlorothiazid AL wird einmal täglich mit oder ohne Mahlzeit eingenommen.

Wenn klinisch vertretbar, kann eine direkte Umstellung von der Monotherapie mit 20 mg Olmesartanmedoxomil auf die fixe Kombination in Erwägung gezogen werden. Dabei sollte berücksichtigt werden, dass die maximale antihypertensive Wirkung von Olmesartanmedoxomil ca. 8 Wochen nach Therapiebeginn eintritt (siehe Abschnitt 5.1). Eine Dosistitration mit den Einzelsubstanzen wird empfohlen:

20 mg Olmesartanmedoxomil/12,5 mg Hydrochlorothiazid kann bei Patienten an-

gewendet werden, deren Blutdruck mit Olmesartanmedoxomil 20 mg allein als optimale Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

20 mg Olmesartanmedoxomil/25 mg Hydrochlorothiazid kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit 20 mg Olmesartanmedoxomil/12,5 mg Hydrochlorothiazid nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

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

Für ältere Menschen wird dieselbe Dosierung der Kombination wie im Abschnitt „Erwachsene“ empfohlen.

##### Eingeschränkte Nierenfunktion

Wenn Olmesartan/Hydrochlorothiazid AL bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min) angewendet wird, wird eine regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Olmesartan/Hydrochlorothiazid AL ist kontraindiziert bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) (siehe Abschnitt 4.3).

##### Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte Olmesartan/Hydrochlorothiazid AL mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4, 5.2). Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird eine Anfangsdosis von 10 mg Olmesartanmedoxomil einmal täglich empfohlen, eine maximale Dosis von 20 mg einmal täglich sollte nicht überschritten werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, die zusätzlich Diuretika und/oder andere blutdrucksenkende Arzneimittel einnehmen, sind eine engmaschige Überwachung des Blutdrucks und der Nierenfunktion angeraten. Es liegen keine Erfahrungen zu Olmesartanmedoxomil bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion vor.

Olmesartan/Hydrochlorothiazid AL darf nicht von Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.3, 5.2), Cholestase und Gallenwegsobstruktion (siehe Abschnitt 4.3) eingenommen werden.

##### Kinder und Jugendliche

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

##### Art der Anwendung

Die Tabletten sollen mit einer ausreichenden Menge Flüssigkeit (z.B. einem Glas Wasser) eingenommen werden. Die Tabletten sollen nicht gekaut und täglich zur selben Tageszeit eingenommen werden.

#### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen andere Sulfonamid-Derivate (da Hydrochlorothiazid ein Sulfonamid-Derivat ist),
- stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min),
- therapieresistente Hypokaliämie, Hyperkalzämie, Hyponatriämie und symptomatische Hyperurikämie,

- stark eingeschränkte Leberfunktion, Cholestase und Gallenwegsobstruktionen,
- zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6),
- Die gleichzeitige Anwendung von Olmesartan/Hydrochlorothiazid AL 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

##### 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 Einnahme von Olmesartan/Hydrochlorothiazid AL 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 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

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

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥30 ml/min, <60 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Dennoch sollte Olmesartan/Hydrochlorothiazid AL bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Eine regelmäßige Kontrolle der Serumspiegel von Kalium, Kreatinin und Harnsäure wird empfohlen. Eine mit Thiazid-Diuretika in Zusammenhang stehende Azotämie kann bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion auftreten. Bei einem offensichtlichen Fortschreiten der Niereninsuffizienz ist eine sorgfältige Neubewertung der Therapie erforderlich und ein Absetzen der Diuretika-Therapie sollte in Erwägung gezogen werden.

Es liegen keine Erfahrungen zur Einnahme von Olmesartan/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, 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.

### ***Eingeschränkte Leberfunktion***

Es liegen derzeit keine Erfahrungen mit Olmesartanmedoxomil bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion vor. Darüber hinaus können bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder fortgeschrittener Lebererkrankung geringfügige Änderungen des Flüssigkeitshaushalts und Elektrolytgleichgewichts während der Behandlung mit Thiazid-Diuretika zu einem Coma hepaticum führen. Daher sollte Olmesartan/Hydrochlorothiazid AL bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Anwendung von Olmesartan/Hydrochlorothiazid AL bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion, Cholestase und Gallenwegsobstruktionen ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 5.2).

### ***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 Olmesartan/Hydrochlorothiazid AL bei diesen Patienten nicht empfohlen.

### ***Metabolische und endokrine Effekte***

Die Behandlung mit einem Thiazid-Diuretikum kann die Glukosetoleranz beeinträchtigen. Bei Diabetes-Patienten kann eine Dosisanpassung von Insulin oder oralen Antidiabetika erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5). Ein latenter Diabetes mellitus kann unter Thiazid-Therapie manifest werden.

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

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

### ***Störungen des Elektrolythaushalts***

Wie bei jedem Patienten unter Diuretika-Therapie sollten regelmäßig und in geeigneten Abständen die Serum-Elektrolyte bestimmt werden.

Thiazide, Hydrochlorothiazid eingeschlossen, können eine Störung des Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalts verursachen (einschließlich Hypokaliämie, Hyponatriämie und hypochlorämische Alkalose). Warnzeichen für Störungen im Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt sind: trockener Mund, Durst, Schwächegefühl, Lethargie, Schläfrigkeit, Unruhe, Muskelschmerzen oder -krämpfe, Muskelermüdung, Hypotonie, Oligurie, Tachykardie und gastrointestinale Störungen, wie Übelkeit oder Erbrechen (siehe Abschnitt 4.8).

Das Risiko einer Hypokaliämie ist am größten bei Patienten mit Leberzirrhose, bei Patienten unter forcierter Diurese, bei Patienten mit unzureichender oraler Elektrolytzufuhr und bei Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit Kortikosteroiden oder ACTH (siehe Abschnitt 4.5).

Umgekehrt kann es aufgrund des Antagonismus an den Angiotensin-II-Rezeptoren (AT<sub>1</sub>) durch die Olmesartanmedoxomil-Komponente in Olmesartan/Hydrochlorothiazid AL zu einer Hyperkaliämie kommen, vor allem bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus. Eine adäquate Überwachung der Serum-Kalium-Spiegel wird bei Risikopatienten empfohlen.

Kaliumsparende Diuretika, Kaliumergänzungspräparate oder kaliumhaltige Salzersatzpräparate und andere Arzneimittel, die die Serum-Kalium-Spiegel erhöhen können (z.B. Heparin), sollten nur mit Vorsicht zusammen mit Olmesartan/Hydrochlorothiazid AL gegeben werden (siehe Abschnitt 4.5).

Es gibt keine Hinweise, dass Olmesartanmedoxomil eine Diuretika-induzierte Hyponatriämie verringern oder verhindern könnte. Ein Chloridmangel ist im Allgemeinen leicht ausgeprägt und bedarf normalerweise keiner Behandlung.

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

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

Bei ödematösen Patienten kann es bei Hitze zu einer Verdünnungshyponatriämie kommen.

### ***Lithium***

Wie bei anderen Medikamenten, die Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIAs) und Thiazide in Kombination enthalten, wird eine gleichzeitige Anwendung von Olmesartan/Hydrochlorothiazid AL und Lithium 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 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 weiterer fachärztlicher Rat (z.B. eines Gastroenterologen) in Betracht gezogen werden.

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

Das Sulfonamid Hydrochlorothiazid kann eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die in Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, akuter transients Myopie und akutem Engwinkelglaukom resultiert. 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 dieses Arzneimittel 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.

### ***Ethnische Unterschiede***

Wie bei allen anderen Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten auch, ist der blutdrucksenkende Effekt von Olmesartanmedoxomil bei Patienten schwarzer Hautfarbe etwas geringer als bei Patienten nicht schwarzer Hautfarbe, möglicherweise aufgrund der höheren Prävalenz eines niedrigen Renin-Status bei hypertensiven Patienten der Bevölkerungsgruppe mit schwarzer Hautfarbe.

### ***Dopingtest***

Die Anwendung von Olmesartan/Hydrochlorothiazid AL kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von Olmesartan/Hydrochlorothiazid AL als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

**Schwangerschaft**

Eine Behandlung mit AIIAs 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 AIIAs ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit AIIAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

**Nicht-melanozytärer Hautkrebs**

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

Patienten, die Hydrochlorothiazid 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 Hydrochlorothiazid überprüft werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

**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 Olmesartan/Hydrochlorothiazid AL 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.

**Intestinales Angioödem**

Bei Patienten, die mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, einschließlich Olmesartan behandelt wurden, wurde über intestinale Angioödem 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.

**Andere**

Bei allgemeiner Arteriosklerose, bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder ischämischer cerebrovaskulärer Erkrankung besteht prinzipiell das Risiko, dass bei übermäßiger Blutdrucksenkung ein Schlaganfall oder Myokardinfarkt auftritt.

Überempfindlichkeitsreaktionen auf Hydrochlorothiazid können bei Patienten mit oder ohne Allergie oder Bronchialasthma in der Anamnese auftreten, sind jedoch wahrscheinlich bei Patienten mit entsprechender Vorgeschichte.

Eine Verschlechterung oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematoses wurde unter Anwendung von Thiazid-Diuretika berichtet.

**Sonstige Bestandteile**

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Olmesartan/Hydrochlorothiazid AL nicht einnehmen.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen****Mögliche Wechselwirkungen im Zusammenhang mit Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid:****Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel wird nicht empfohlen****Lithium**

Bei gleichzeitiger Einnahme von Lithium und Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern, selten bei Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, ist ein reversibler Anstieg der Serum-Lithium-Konzentrationen und der Toxizität berichtet worden. Zusätzlich verringern Thiazide die renale Clearance von Lithium und können infolgedessen das Risiko einer Lithiumintoxikation erhöhen. Die Kombination von Olmesartan/Hydrochlorothiazid AL 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.

**Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel ist mit Vorsicht durchzuführen****Baclofen**

Eine Verstärkung der antihypertensiven Wirkung kann auftreten.

**Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs)**

NSAIDs (d.h. Acetylsalicylsäure [ $> 3$  g/Tag], COX-2-Hemmer und nichtselektive NSAIDs) können die antihypertensive Wirkung von Thiazid-Diuretika und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten abschwächen.

Bei manchen Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion (z.B. dehydrierte Patienten oder ältere Menschen mit beeinträchtigter Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und Wirkstoffen, die die Cyclooxygenase hemmen, zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen, einschließlich eines möglichen akuten Nie-

renversagens, welches meistens reversibel ist. Daher ist die Kombination vorsichtig anzuwenden, insbesondere bei älteren Menschen. Die Patienten sollen ausreichend mit Flüssigkeit versorgt werden, eine Überprüfung der Nierenfunktion zu Behandlungsbeginn und danach regelmäßig wird empfohlen.

**Bei gleichzeitiger Anwendung folgender Arzneimittel ist zu berücksichtigen****Amifostin**

Eine Verstärkung der antihypertensiven Wirkung kann auftreten.

**Andere Antihypertensiva**

Die blutdrucksenkende Wirkung von Olmesartan/Hydrochlorothiazid AL kann durch gleichzeitige Einnahme anderer Antihypertensiva verstärkt werden.

**Alkohol, Barbiturate, Narkotika oder Anti-depressiva**

Eine Verstärkung einer orthostatischen Hypotonie kann auftreten.

**Mögliche Wechselwirkungen im 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) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

**Arzneimittel, die den Kaliumhaushalt beeinflussen**

Wie aus der Erfahrung mit anderen Arzneimitteln, die Einfluss auf das Renin-Angiotensin-System haben, bekannt ist, kann die gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumergänzungspräparaten, kaliumhaltigen Salzersatzpräparaten oder anderen Arzneimitteln, die die Serum-Kalium-Spiegel erhöhen können (z.B. Heparin, ACE-Hemmer), zu einer Erhöhung des Serum-Kalium-Spiegels führen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn Arzneimittel, die den Kaliumspiegel beeinflussen, in Kombination mit Olmesartan/Hydrochlorothiazid AL verschrieben werden müssen, wird eine regelmäßige Kontrolle des Serum-Kalium-Spiegels empfohlen.

**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 vermindert 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).

**Olmesartan/Hydrochlorothiazid AL 20 mg/12,5 mg  
- 20 mg/25 mg Filmtabletten**

**ALIUD PHARMA**

**Zusätzliche Informationen**

Nach der Behandlung mit einem Antacidum (Aluminiummagnesiumhydroxid) wurde eine leichte Reduktion der Bioverfügbarkeit von Olmesartan beobachtet.

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

Die gleichzeitige Einnahme von Olmesartanmedoxomil und Pravastatin hatte bei gesunden Probanden keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik der beiden Wirkstoffe.

Olmesartan zeigte *in vitro* keinen klinisch relevanten inhibitorischen Effekt auf die menschlichen Cytochrom-P-450-Enzyme 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4, und hatte bei Ratten keinen oder einen minimalen Induktionseffekt auf die Cytochrom-P-450-Aktivität. Es sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen Olmesartan und Arzneimitteln, die über die oben genannten Cytochrom-P-450-Enzyme metabolisiert werden, zu erwarten.

**Mögliche Wechselwirkungen im Zusammenhang mit Hydrochlorothiazid:**

**Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel wird nicht empfohlen  
Arzneimittel, die den Kaliumhaushalt beeinflussen**

Die kaliuretische Wirkung von Hydrochlorothiazid (siehe Abschnitt 4.4) kann durch die gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel verstärkt werden, die einen Kaliumverlust und eine Hypokaliämie verursachen können (z.B. andere kaliuretische Diuretika, Laxantia, Kortikosteroide, ACTH, Amphotericin, Carbenoxolon, Penicillin-G [Benzylpenicillin-Natrium] oder Salicylsäurederivate). Die gleichzeitige Anwendung wird daher nicht empfohlen.

**Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel ist mit Vorsicht durchzuführen**

**Calciumsalze**

Aufgrund einer verminderten Ausscheidung können Thiazid-Diuretika zu einem Anstieg der Serum-Calcium-Spiegel führen. Falls die Verschreibung von Calciumergänzungspräparaten erforderlich ist, sollten die Serum-Calcium-Spiegel überwacht und die Calciumdosierung entsprechend angepasst werden.

**Colestyramin und Colestipolharze**

Die Resorption von Hydrochlorothiazid ist in Gegenwart von Anionenaustauscherharzen beeinträchtigt.

**Digitalisglykoside**

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

**Arzneimittel, die durch eine Störung des Serum-Kalium-Haushalts beeinflusst werden**

Eine regelmäßige Überwachung des Serumkaliums und des EKGs wird empfohlen, wenn Olmesartan/Hydrochlorothiazid gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, deren Wirkung durch Störungen im Serum-Kalium-Haushalt beeinflusst wird

(z.B. Digitalisglykoside und Antiarrhythmika), bzw. mit den nachfolgend aufgeführten, Torsades-de-Pointes (ventrikuläre Tachykardie)-induzierenden Arzneimitteln (einschließlich einiger Antiarrhythmika), wobei eine Hypokaliämie ein prädisponierender Faktor für das Auftreten von Torsades de Pointes (ventrikuläre Tachykardie) ist:

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

**Nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien (z.B. Tubocurarin)**

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

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

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

**Antidiabetika (orale Arzneimittel und Insulin)**

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

**Metformin**

Metformin sollte mit Vorsicht angewendet werden, aufgrund des Risikos einer Laktatazidose, induziert durch ein mögliches funktionelles Nierenversagen, das mit Hydrochlorothiazid in Verbindung gebracht wird.

**Betablocker und Diazoxid**

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

**Sympathomimetika (z.B. Noradrenalin)**

Die Wirkung von Sympathomimetika kann abgeschwächt werden.

**Arzneimittel, die zur Gicht-Behandlung angewendet werden (z.B. Probenecid, Sulfipyrazon und Allopurinol)**

Eine Dosisanpassung von Urikosurika kann erforderlich sein, da Hydrochlorothiazid zu einer Erhöhung des Harnsäurespiegels im Serum führen kann. Eine Erhöhung der Dosis von Probenecid oder Sulfipyrazon kann notwendig sein. Die gleichzeitige Anwendung eines Thiazids kann zu einer erhöhten Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol führen.

**Amantadin**

Thiazide können das Nebenwirkungsrisiko von Amantadin erhöhen.

**Zytotoxische Arzneimittel (z.B. Cyclophosphamid, Methotrexat)**

Thiazide können die renale Ausscheidung zytotoxischer Arzneimittel verringern und deren myelosuppressive Wirkung verstärken.

**Salicylate**

Bei hochdosierter Salicylateinnahme kann Hydrochlorothiazid die toxische Wirkung der Salicylate auf das zentrale Nervensystem verstärken.

**Methyldopa**

In Einzelfällen wurde über hämolytische Anämien nach gleichzeitiger Einnahme von Hydrochlorothiazid und Methyldopa berichtet.

**Ciclosporin**

Die gleichzeitige Behandlung mit Ciclosporin kann das Risiko einer Hyperurikämie und von Gicht-artigen Komplikationen erhöhen.

**Tetracycline**

Die gleichzeitige Anwendung von Tetracyclinen und Thiaziden erhöht das Risiko eines durch Tetracyclin bedingten Anstiegs des Harnstoffs. Diese Interaktion gilt wahrscheinlich nicht für Doxycyclin.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

**Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.3)**

Aufgrund der Wirkungen der einzelnen Wirkstoffe dieses Kombinationsarzneimittels in der Schwangerschaft wird die Anwendung von Olmesartan/Hydrochlorothiazid AL während des ersten Schwangerschaftstrimesters nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Olmesartan/Hydrochlorothiazid AL ist kontraindiziert während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

**Olmesartanmedoxomil**

**Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten**

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

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit AIIAs 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 AIIAs ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden

Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Säuglinge, deren Mütter AIIAs eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

#### Hydrochlorothiazid

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Aufgrund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.

Aufgrund des Risikos eines verringerten Plasmavolumens und einer plazentaren Hypoperfusion, ohne den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, sollte Hydrochlorothiazid bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder einer Präeklampsie nicht zur Anwendung kommen.

Bei essenzieller Hypertonie schwangerer Frauen sollte Hydrochlorothiazid nur in den seltenen Fällen, in denen keine andere Behandlung möglich ist, angewandt werden.

#### Stillzeit

##### Olmesartanmedoxomil

#### Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Olmesartan/Hydrochlorothiazid in der Stillzeit vorliegen, wird Olmesartan/Hydrochlorothiazid AL 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.

#### Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Thiazid-Diureti-

ka, angewandt in hohen Dosen zur intensiven Diurese, können die Laktation hemmen.

Die Anwendung von Olmesartan/Hydrochlorothiazid AL während der Stillzeit wird nicht empfohlen.

Wenn Olmesartan/Hydrochlorothiazid AL während der Stillzeit angewandt wird, sollte die Dosis so niedrig wie möglich sein.

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

Olmesartan/Hydrochlorothiazid AL 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

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

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

In klinischen Studien über einen Zeitraum von bis zu 21 Monaten mit 1155 Patienten, die mit der Kombination Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid 20 mg/12,5 mg oder 20 mg/25 mg behandelt wurden, und 466 Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, war die Gesamtinzidenz der bei der Behandlung mit der Kombination Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid aufgetretenen Nebenwirkungen vergleichbar mit der nach Placeboeinnahme.

Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen waren unter Einnahme von Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid 20 mg/12,5 mg oder 20 mg/25 mg (2%) und Placebo (3%) annähernd gleich. Die Gesamthäufigkeit der Nebenwirkungen unter Einnahme von Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid schien im Vergleich zu

Placebo unabhängig von Alter (<65 Jahre gegenüber ≥65 Jahre), Geschlecht oder ethnischer Zugehörigkeit zu sein, obgleich die Häufigkeit von Schwindel bei Patienten ab 75 Jahren geringfügig erhöht war.

Zusätzlich wurde die Sicherheit von Olmesartan/Hydrochlorothiazid als Hochdosis-Kombination in klinischen Studien mit 3709 Patienten untersucht, die Olmesartanmedoxomil in Kombination mit Hydrochlorothiazid in den Dosisstärken 40 mg/12,5 mg und 40 mg/25 mg erhielten.

In der unten stehenden Tabelle sind sowohl die Nebenwirkungen von Olmesartan/Hydrochlorothiazid aus klinischen Studien, PASS(Post-Authorisation-Safety)-Studien und Spontanberichten als auch die Nebenwirkungen der Einzelsubstanzen Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid, basierend auf ihren bekannten Sicherheitsprofilen, zusammengefasst.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen Hydrochlorothiazid und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitte 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,

| MedDRA<br>Systemorganklasse                                                              | Nebenwirkung                                                                 | Häufigkeit                        |              |                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------|--------------------|
|                                                                                          |                                                                              | Olmesartan/<br>Hydrochlorothiazid | Olmesartan   | Hydrochlorothiazid |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                                           | Speicheldrüsenentzündung                                                     |                                   |              | Selten             |
| <b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b> | Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom) |                                   |              | Nicht bekannt      |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>                                      | Aplastische Anämie                                                           |                                   |              | Selten             |
|                                                                                          | Knochenmarksdepression                                                       |                                   |              | Selten             |
|                                                                                          | Hämolytische Anämie                                                          |                                   |              | Selten             |
|                                                                                          | Leukopenie                                                                   |                                   |              | Selten             |
|                                                                                          | Neutropenie/Agranulozytose                                                   |                                   |              | Selten             |
|                                                                                          | Thrombozytopenie                                                             |                                   | Gelegentlich | Selten             |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>                                                     | Anaphylaktische Reaktionen                                                   |                                   | Gelegentlich | Gelegentlich       |

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle

| <b>MedDRA<br/>Systemorganklasse</b>                                       | <b>Nebenwirkung</b>                                      | <b>Häufigkeit</b>                               |                   |                                 |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------|
|                                                                           |                                                          | <b>Olmesartan/<br/>Hydrochloro-<br/>thiazid</b> | <b>Olmesartan</b> | <b>Hydrochloro-<br/>thiazid</b> |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungs-<br/>störungen</b>                        | Anorexie                                                 |                                                 |                   | Gelegentlich                    |
|                                                                           | Glukosurie                                               |                                                 |                   | Häufig                          |
|                                                                           | Hyperkalzämie                                            |                                                 |                   | 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                          |
|                                                                           | Hyponatriämie                                            |                                                 |                   | Häufig                          |
|                                                                           | Hyperamylasämie                                          |                                                 |                   | Häufig                          |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>                                        | Apathie                                                  |                                                 |                   | Selten                          |
|                                                                           | Depressionen                                             |                                                 |                   | Selten                          |
|                                                                           | Unruhe                                                   |                                                 |                   | Selten                          |
|                                                                           | Schlafstörungen                                          |                                                 |                   | Selten                          |
| <b>Erkrankungen des Nerven-<br/>systems</b>                               | Verwirrheitszustände                                     |                                                 |                   | Häufig                          |
|                                                                           | Konvulsionen                                             |                                                 |                   | Selten                          |
|                                                                           | Bewusstseinsstörungen (wie z.B. Bewusstseinsverlust)     | Selten                                          |                   |                                 |
|                                                                           | Schwindelgefühl                                          | Häufig                                          | Häufig            | Häufig                          |
|                                                                           | Kopfschmerzen                                            | Häufig                                          | Häufig            | Selten                          |
|                                                                           | Appetitlosigkeit                                         |                                                 |                   | Gelegentlich                    |
|                                                                           | Parästhesien                                             |                                                 |                   | Selten                          |
|                                                                           | Lagerungsschwindel                                       | Gelegentlich                                    |                   |                                 |
|                                                                           | Schläfrigkeit                                            | Gelegentlich                                    |                   |                                 |
|                                                                           | Synkope                                                  | Gelegentlich                                    |                   |                                 |
| <b>Augenerkrankungen</b>                                                  | Verminderte Bildung von Tränenflüssigkeit                |                                                 |                   | Selten                          |
|                                                                           | Vorübergehendes verschwommenes Sehen                     |                                                 |                   | Selten                          |
|                                                                           | Verschlechterung einer vorbestehenden Myopie             |                                                 |                   | Gelegentlich                    |
|                                                                           | Akute Myopie, akutes Engwinkelglaukom, Aderhauterguss    |                                                 |                   | Nicht bekannt                   |
|                                                                           | Xanthopsie                                               |                                                 |                   | Selten                          |
| <b>Erkrankungen des Ohrs und<br/>des Labyrinths</b>                       | Schwindel                                                | Gelegentlich                                    | Gelegentlich      | Selten                          |
| <b>Herzerkrankungen</b>                                                   | Angina pectoris                                          |                                                 | Gelegentlich      |                                 |
|                                                                           | Herzrhythmusstörungen                                    |                                                 |                   | Selten                          |
|                                                                           | Palpitationen                                            | Gelegentlich                                    |                   |                                 |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>                                                  | Embolie                                                  |                                                 |                   | Selten                          |
|                                                                           | Hypotonie                                                | Gelegentlich                                    | Selten            |                                 |
|                                                                           | Nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitis) |                                                 |                   | Selten                          |
|                                                                           | Orthostatische Hypotonie                                 | Gelegentlich                                    |                   | Gelegentlich                    |
|                                                                           | Thrombose                                                |                                                 |                   | Selten                          |
| <b>Erkrankungen der Atemwege,<br/>des Brustraums und<br/>Mediastinums</b> | Bronchitis                                               |                                                 | Häufig            |                                 |
|                                                                           | Husten                                                   | Gelegentlich                                    | Häufig            |                                 |
|                                                                           | Dyspnoe                                                  |                                                 |                   | Selten                          |
|                                                                           | Interstitielle Pneumonie                                 |                                                 |                   | Selten                          |
|                                                                           | Pharyngitis                                              |                                                 | Häufig            |                                 |
|                                                                           | Lungenödem                                               |                                                 |                   | Selten                          |

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle

| MedDRA<br>Systemorganklasse                                                                 | Nebenwirkung                                         | Häufigkeit                             |               |                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------|-------------------------|
|                                                                                             |                                                      | Olmesartan/<br>Hydrochloro-<br>thiazid | Olmesartan    | Hydrochloro-<br>thiazid |
| <b>Erkrankungen der Atemwege,<br/>des Brustraums und<br/>Mediastinums<br/>(Fortsetzung)</b> | Atemnot                                              |                                        |               | Gelegentlich            |
|                                                                                             | Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)   |                                        |               | Sehr selten             |
|                                                                                             | Rhinitis                                             |                                        | Häufig        |                         |
| <b>Erkrankungen des Gastro-<br/>intestinaltrakts</b>                                        | Abdominalschmerzen                                   | Gelegentlich                           | Häufig        | Häufig                  |
|                                                                                             | Verstopfung                                          |                                        |               | Häufig                  |
|                                                                                             | Diarrhö                                              | Gelegentlich                           | Häufig        | Häufig                  |
|                                                                                             | Dyspepsie                                            | Gelegentlich                           | Häufig        |                         |
|                                                                                             | Magenverstimmung                                     |                                        |               | Häufig                  |
|                                                                                             | Gastroenteritis                                      |                                        | Häufig        |                         |
|                                                                                             | Meteorismus                                          |                                        |               | Häufig                  |
|                                                                                             | Übelkeit                                             | Gelegentlich                           | Häufig        | Häufig                  |
|                                                                                             | Pankreatitis                                         |                                        |               | Selten                  |
|                                                                                             | Paralytischer Ileus                                  |                                        |               | Sehr selten             |
|                                                                                             | Erbrechen                                            | Gelegentlich                           | Gelegentlich  | Häufig                  |
|                                                                                             | Sprue-ähnliche Enteropathie (siehe Abschnitt 4.4)    |                                        | Sehr selten   |                         |
|                                                                                             | Intestinales Angioödem                               |                                        | Selten        |                         |
| <b>Leber- und Gallen-<br/>erkrankungen</b>                                                  | Akute Cholezystitis                                  |                                        |               | Selten                  |
|                                                                                             | Gelbsucht (intrahepatischer cholestatischer Ikterus) |                                        |               | Selten                  |
|                                                                                             | Autoimmunhepatitis*                                  |                                        | Nicht bekannt |                         |
| <b>Erkrankungen der Haut und<br/>des Unterhautzellgewebes</b>                               | Allergische Dermatitis                               |                                        | Gelegentlich  |                         |
|                                                                                             | Anaphylaktische Hautreaktionen                       |                                        |               | Selten                  |
|                                                                                             | Angioneurotische Ödeme                               | Selten                                 | Selten        |                         |
|                                                                                             | Kutane Lupus-erythematoses-artige Reaktionen         |                                        |               | Selten                  |
|                                                                                             | Ekzem                                                | Gelegentlich                           |               |                         |
|                                                                                             | Erythem                                              |                                        |               | Gelegentlich            |
|                                                                                             | Exanthem                                             |                                        | Gelegentlich  |                         |
|                                                                                             | Photosensibilisierungsreaktionen                     |                                        |               | Gelegentlich            |
|                                                                                             | Pruritus                                             |                                        | Gelegentlich  | Gelegentlich            |
|                                                                                             | Purpura                                              |                                        |               | Gelegentlich            |
|                                                                                             | Hautausschlag                                        | Gelegentlich                           | Gelegentlich  | Gelegentlich            |
|                                                                                             | Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematoses      |                                        |               | Selten                  |
|                                                                                             | Toxische epidermale Nekrolyse                        |                                        |               | Selten                  |
|                                                                                             | Urtikaria                                            | Selten                                 | Gelegentlich  | Gelegentlich            |
| <b>Skelettmuskulatur-, Binde-<br/>gewebs- und Knochen-<br/>erkrankungen</b>                 | Arthralgie                                           | Gelegentlich                           |               |                         |
|                                                                                             | Arthritis                                            |                                        | Häufig        |                         |
|                                                                                             | Rückenschmerzen                                      | Gelegentlich                           | Häufig        |                         |
|                                                                                             | Muskelspasmen                                        | Gelegentlich                           | Selten        |                         |
|                                                                                             | Muskelschwäche                                       |                                        |               | Selten                  |
|                                                                                             | Myalgie                                              | Gelegentlich                           | Gelegentlich  |                         |
|                                                                                             | Schmerzen in den Extremitäten                        | Gelegentlich                           |               |                         |
|                                                                                             | Parese                                               |                                        |               | Selten                  |
|                                                                                             | Skelettschmerzen                                     |                                        | Häufig        |                         |
| <b>Erkrankungen der Nieren und<br/>Harnwege</b>                                             | Akutes Nierenversagen                                | Selten                                 | Selten        |                         |
|                                                                                             | Hämaturie                                            | Gelegentlich                           | Häufig        |                         |
|                                                                                             | Interstitielle Nephritis                             |                                        |               | Selten                  |
|                                                                                             | Niereninsuffizienz                                   |                                        | Selten        |                         |
|                                                                                             | Nierenfunktionsstörungen                             |                                        |               | Selten                  |
|                                                                                             | Harnwegsinfektion                                    |                                        | Häufig        |                         |

Fortsetzung auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle

| MedDRA<br>Systemorganklasse                                                | Nebenwirkung                              | Häufigkeit                             |              |                         |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------|--------------|-------------------------|
|                                                                            |                                           | Olmesartan/<br>Hydrochloro-<br>thiazid | Olmesartan   | Hydrochloro-<br>thiazid |
| <b>Erkrankungen der Geschlechts-<br/>organe und der Brustdrüse</b>         | Erektionsstörungen                        | Gelegentlich                           |              | Gelegentlich            |
| <b>Allgemeine Erkrankungen<br/>und Beschwerden am<br/>Verbreichungsort</b> | 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       |                         |
|                                                                            | Peripheres Ödem                           | Häufig                                 | Häufig       |                         |
|                                                                            | Schwäche                                  | Gelegentlich                           |              |                         |
|                                                                            |                                           |                                        |              |                         |
| <b>Untersuchungen</b>                                                      | Anstieg der Alanin-Aminotransferase       | Gelegentlich                           |              |                         |
|                                                                            | Anstieg der Aspartat-Aminotransferase     | Gelegentlich                           |              |                         |
|                                                                            | Erhöhung von Calcium im Blut              | Gelegentlich                           |              |                         |
|                                                                            | Erhöhung von Kreatinin im Blut            | Gelegentlich                           | Selten       | Häufig                  |
|                                                                            | Erhöhung der Kreatinphosphokinase im Blut |                                        | Häufig       |                         |
|                                                                            | Erhöhung von Glukose im Blut              | Gelegentlich                           |              |                         |
|                                                                            | Abnahme der Hämatokrit -Werte             | Selten                                 |              |                         |
|                                                                            | Abnahme der Hämoglobin-Werte              | Selten                                 |              |                         |
|                                                                            | Erhöhung der Lipide im Blut               | Gelegentlich                           |              |                         |
|                                                                            | Erniedrigung von Kalium im Blut           | Gelegentlich                           |              |                         |
|                                                                            | Erhöhung von Kalium im Blut               | Gelegentlich                           |              |                         |
|                                                                            | Erhöhung von Harnstoff im Blut            | Gelegentlich                           | Häufig       | Häufig                  |
|                                                                            | Anstieg von Harnstoff-Stickstoff im Blut  | Selten                                 |              |                         |
|                                                                            | Anstieg der Harnsäurespiegel              | Selten                                 |              |                         |
|                                                                            | Anstieg der Gammaglutamyltransferase      | Gelegentlich                           |              |                         |
|                                                                            | Erhöhung von Leberenzymen                 |                                        | Häufig       |                         |

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

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

Zu den Auswirkungen einer Überdosierung mit Olmesartan/Hydrochlorothiazid oder deren Behandlung liegen keine spezifischen Informationen vor. Der Patient sollte engmaschig überwacht werden, und die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein. Die Behandlung hängt von der Zeit seit der Einnahme und der Schwere der Symptome ab. Empfohlene Maßnahmen sind u.a. das Herbeiführen von Erbrechen und/oder eine Magenspülung. Aktivkohle kann bei der Behandlung einer Überdosierung von Nutzen sein. Serumelektrolyte und -kreatinin sollten häufig überprüft werden.

Bei Auftreten einer Hypotonie sollte der Patient in Rückenlage gebracht und rasch eine Salz- und Volumensubstitution gegeben werden.

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

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

#### 5. Pharmakologische Eigenschaften

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

##### *Wirkmechanismus/pharmakodynamische Wirkungen*

Olmesartan/Hydrochlorothiazid AL ist eine Kombination von einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, Olmesartanmedoxomil, und einem Thiazid-Diuretikum, Hydrochlorothiazid. Die Kombination dieser Wirkstoffe weist eine additive antihypertensive Wirkung auf, der Blutdruck wird stärker gesenkt als durch jeden einzelnen Wirkstoff allein.

Eine 1-mal tägliche Einnahme von Olmesartan/Hydrochlorothiazid AL führt zu einer wirksamen und gleichmäßigen Senkung des Blutdrucks während des 24-stündigen Dosierungsintervalls.

Olmesartanmedoxomil ist ein oral wirksamer, selektiver Angiotensin-II-Rezeptor-Ant-

agonist (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 beinhalten Vasokonstriktion, Stimulation der Synthese und Ausschüttung von Aldosteron sowie Herzstimulation und renale Natrium-Rückresorption. Olmesartan unterbindet die vaso-konstriktorischen und die Aldosteron-sezierenden Wirkungen von Angiotensin II durch Blockade seiner Bindung an den AT<sub>1</sub>-Rezeptor in Geweben, einschließlich vaskulärer glatter Muskulatur und Nebenniere. Die Wirkung von Olmesartan ist unabhängig vom Ursprung oder des Synthesewegs des 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, lang anhaltende Senkung des arteriellen Blutdrucks. Es haben sich keine Hinweise auf eine First-dose-Hypotonie, Tachyphylaxie während Dauerbehandlung oder eine Rebound-Hypertonie nach Beendigung der Therapie ergeben.

Eine 1-mal tägliche Einnahme von Olmesartanmedoxomil führt zu einer wirksamen und gleichmäßigen Senkung des Blutdrucks während des 24-stündigen Dosierungsintervalls. Die einmalige Einnahme führte zu einer ähnlichen Blutdrucksenkung wie die gleiche tägliche Gesamtdosis verteilt auf 2 einzelne Einnahmen.

Bei kontinuierlicher Einnahme werden maximale Blutdrucksenkungen innerhalb von 8 Wochen nach Therapiebeginn erreicht, wobei ein erheblicher Teil der blutdrucksenkenden Wirkung bereits nach 2-wöchiger Behandlung beobachtet wird.

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% CI 0,75 bis 1,24); p-Wert 0,791) auf. Der kombinierte sekundäre kardiovaskuläre Endpunkt trat bei 40 mit Olmesartan behandelten Patienten (14,2%) und 53 mit Placebo behandelten Patienten (18,7%) auf. Dieser kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt umfasste kardiovaskulären Tod bei 10 (3,5%) Patienten unter Olmesartan vs. 3 (1,1%) unter Placebo, Gesamtmortalität 19 (6,7%) vs. 20 (7,0%), nicht-tödlichen Schlaganfall 8 (2,8%) vs. 11 (3,9%) und nicht-tödlichen Myokardinfarkt 3 (1,1%) vs. 7 (2,5%).

Hydrochlorothiazid ist ein Thiazid-Diuretikum. Der Mechanismus der antihypertensiven Wirkung der Thiazid-Diuretika ist nicht vollständig bekannt. Thiazide beeinflussen die Elektrolytrückresorption in den Nierentubuli, wobei sie die Natrium- und Chloridausscheidung in etwa gleichem Ausmaß erhöhen. Die diuretische Wirkung des Hydrochlorothiazids führt zu einer Verringerung des Plasmavolumens, zu einer Erhöhung der Plasma-Renin-Aktivität, zu einer Erhöhung der Aldosteronsekretion und infolgedessen zu einer Verstärkung des Kalium- und Bikarbonatverlusts im Urin und einer Senkung des Serum-Kalium-Spiegels. Durch die Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems kann die gleichzeitige Einnahme eines Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten dem Kaliumverlust entgegenwirken, der mit diesen Diuretika in Zusammenhang steht. Unter Hydrochlorothiazid setzt die Diurese nach ca. 2 Stunden ein und der maximale Effekt wird nach etwa

4 Stunden erreicht, wobei die Wirkung etwa 6–12 Stunden anhält.

Epidemiologische Untersuchungen haben gezeigt, dass die Langzeit-Behandlung mit einer Hydrochlorothiazid-Monotherapie das Risiko der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität verringert.

#### *Klinische Wirksamkeit und Sicherheit*

Die Kombination von Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid führt zu additiven Blutdrucksenkungen, die im Allgemeinen in Abhängigkeit von der Dosierung jedes einzelnen Wirkstoffs ansteigen.

In gepoolten placebokontrollierten Studien bewirkte die Einnahme von 20 mg/12,5 mg und 20 mg/25 mg Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid durchschnittliche placebobereinigte systolische/diastolische Blutdrucksenkungen zwischen 12/7 mmHg und 16/9 mmHg. Alter und Geschlecht hatten keinen klinisch relevanten Einfluss auf den Behandlungserfolg der Kombinationstherapie mit Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid.

Bei Patienten, deren Blutdruck unter Monotherapie mit 20 mg Olmesartanmedoxomil nicht ausreichend kontrolliert werden konnte, zeigte die zusätzliche Einnahme von 12,5 mg und 25 mg Hydrochlorothiazid eine weitere Senkung des 24-stündigen systolischen und diastolischen Blutdrucks um 7/5 mmHg bzw. 12/7 mmHg, ermittelt mittels ambulanter 24-Stunden-Blutdruckmessungen. Mittels konventioneller Blutdruckmessung betrug die zusätzliche Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks, 24 Stunden nach der letzten Tabletteneinnahme, verglichen mit dem Ausgangswert, 11/10 mmHg bzw. 16/11 mmHg.

Die Wirksamkeit der Kombinationstherapie mit Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid blieb in der Langzeitbehandlung (1 Jahr) erhalten. Das Absetzen von Olmesartanmedoxomil, mit oder ohne gleichzeitiger Hydrochlorothiazid-Therapie, führt nicht zu einer Rebound-Hypertonie.

Die Wirkung der fixen Kombination von Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid auf Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität ist derzeit noch unbekannt.

#### 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,

**Olmesartan/Hydrochlorothiazid AL 20 mg/12,5 mg  
- 20 mg/25 mg Filmtabletten**

**ALIUD PHARMA**

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).

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen Hydrochlorothiazid 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 Hydrochlorothiazid-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 Hydrochlorothiazid: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63.067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95% Konfidenzintervall: 1,7–2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition ( $\sim 25.000$  mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0–4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis ( $\sim 100.000$  mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7–10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption und Verteilung

#### Olmesartanmedoxomil

Olmesartanmedoxomil ist ein Prodrug. Es wird während der Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt durch Esterasen in der 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 Einnahme von Olmesartanmedoxomil erreicht, und die Olmesartan-Plasmakonzentrationen steigen fast linear mit Erhöhung der oralen Einzeldosen bis zu etwa 80 mg.

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

#### Hydrochlorothiazid

Nach oraler Einnahme von Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid in Kombination betrug die durchschnittliche Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentrationen von Hydrochlorothiazid 1,5 bis 2 Stunden. Hydrochlorothiazid ist zu 68% an Plasmaproteine gebunden und das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt 0,83–1,14 l/kg.

### Biotransformation und Elimination

#### Olmesartanmedoxomil

Die Gesamt-Plasmaclearance lag im Allgemeinen bei 1,3 l/h (CV 19%) und war, verglichen mit der Leberdurchblutung (ca. 90 l/h), relativ niedrig. Nach Einnahme einer oralen Einzeldosis von  $^{14}C$ -markiertem Olmesartanmedoxomil wurden 10–16% der zugeführten Radioaktivität im Urin ausgeschieden (der weitaus größte Teil innerhalb von 24 Stunden nach Verabreichung); der Rest der wieder gefundenen 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 wieder gefundene 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.

#### Hydrochlorothiazid

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

#### Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid

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

### Pharmakokinetik bei besonderen Gruppen

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

Bei Hochdruckpatienten war die AUC von Olmesartan im *Steady State* bei älteren Menschen (65–75 Jahre) im Vergleich zu einer jüngeren Gruppe um ca. 35% erhöht, bei sehr alten Menschen ( $\geq 75$  Jahre) um ca. 44% (siehe Abschnitt 4.2).

Begrenzte Daten lassen den Schluss zu, dass die systemische Clearance von Hydrochlorothiazid sowohl bei älteren Gesunden als auch bei älteren Hypertonikern im Vergleich zu jungen, gesunden Probanden reduziert ist.

#### 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).

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

#### 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%. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion war die mittlere AUC von Olmesartan nach wiederholter Anwendung wiederum um ca. 65% höher im Vergleich zu der 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).

Leberfunktionsstörungen beeinflussen die Pharmakokinetik von Hydrochlorothiazid nicht signifikant.

### 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

Das toxische Potenzial der Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid-Kombinationen wurde in Toxizitätsstudien mit wiederholter oraler Gabe über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten an Ratten und Hunden untersucht.

Wie bei jedem einzelnen Wirkstoff und bei anderen Arzneimitteln dieser Wirkstoffklasse war das hauptsächliche toxikologische Zielorgan der Kombination die Niere. Die Kombination Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid rief funktionelle Nierenveränderungen (Anstiege von Serum-Harnstoff-N und von Serum-Kreatinin) hervor. Bei hohen Dosierungen wurden bei Ratten und Hunden tubuläre De- und Regenerationen in der Niere ausgelöst, vermutlich über eine Änderung der renalen Hämodynamik (reduzierte Nierenperfusion als Konsequenz der Hypotonie mit tubulärer Hypoxie und tubulärer Zelldegeneration). Außerdem rief die Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid-Kombination einen Abfall der roten Blutzellparameter (Erythrozyten, Hämoglobin und Hämatokrit) sowie eine Abnahme des Herzgewichts bei Ratten hervor.

Diese Effekte wurden auch bei anderen AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten und bei ACE-Hemmern beobachtet und scheinen durch die pharmakologischen Wirkungen hoher Dosierungen von Olmesartanmedoxomil ausgelöst worden zu sein. Sie scheinen für die Anwendung der empfohlenen therapeutischen Dosierungen beim Menschen nicht relevant zu sein.

Genotoxizitätsstudien mit der Kombination von Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid sowie den einzelnen Bestandteilen ergaben keine Hinweise auf eine klinisch relevante genotoxische Aktivität.

Das karzinogene Potenzial der Kombination von Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid wurde nicht untersucht, da es keinen Hinweis auf relevante karzinogene Effekte der beiden einzelnen Bestandteile unter den Bedingungen der klinischen Anwendung gibt.

Es ergaben sich keine Hinweise auf Teratogenität bei Mäusen oder Ratten, die mit Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid-Kombinationen behandelt wurden. Wie bei dieser Stoffklasse erwartet, wurde bei Ratten Fetotoxizität (signifikant vermindertes fetale

les Körpergewicht) beobachtet, wenn sie während der Trächtigkeit mit Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid-Kombinationen behandelt wurden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

### 6. Pharmazeutische Angaben

#### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

**Tablettenkern:** Mikrokristalline Cellulose (E 460a), Crospovidon (Typ A) (E 1202), Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551), Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] (E 470b), Lactose-Monohydrat.

#### *Olmesartan/Hydrochlorothiazid AL*

##### *20 mg/12,5 mg Filmtabletten:*

**Filmüberzug:** (Opadry II beige 31F27015): Hypromellose (E 464), Lactose-Monohydrat, Macrogol 4000, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid × H<sub>2</sub>O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172).

#### *Olmesartan/Hydrochlorothiazid AL*

##### *20 mg/25 mg Filmtabletten:*

**Filmüberzug:** (Opadry II pink 31F34029): Hypromellose (E 464), Lactose-Monohydrat, Macrogol 4000, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid × H<sub>2</sub>O (E 172), Eisen(III)-oxid (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

OPA/Alu/PVC Aluminium-Blisterpackungen.

Originalpackungen mit 28, 56 und 98 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

### 7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA GmbH  
Gottlieb-Daimler-Straße 19  
D-89150 Laichingen  
Telefon: 07333 9651-0  
Telefax: 07333 9651-6004  
info@aliud.de

### 8. Zulassungsnummern

95481.00.00  
95482.00.00

### 9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:  
23. Januar 2017

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
05. März 2021

### 10. Stand der Information

Dezember 2024

### 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin