



## Olmesartan HEXAL® comp 40 mg/12,5 mg Filmtabletten Olmesartan HEXAL® comp 40 mg/25 mg Filmtabletten

### 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Olmesartan HEXAL® comp 40 mg/12,5 mg Filmtabletten

Olmesartan HEXAL® comp 40 mg/25 mg Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Olmesartan HEXAL comp 40 mg/12,5 mg Filmtabletten*

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

*Olmesartan HEXAL comp 40 mg/25 mg Filmtabletten*

Jede Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

*Olmesartan HEXAL comp 40 mg/12,5 mg Filmtabletten*

Jede Filmtablette enthält 290,7 mg Lactose-Monohydrat.

*Olmesartan HEXAL comp 40 mg/25 mg Filmtabletten*

Jede Filmtablette enthält 278,2 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

*Olmesartan HEXAL comp 40 mg/12,5 mg Filmtabletten*

Gelbe, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „L347“ auf der einen und glatt auf der anderen Seite (Länge: 16 mm, Breite: 7,5 mm)

*Olmesartan HEXAL comp 40 mg/25 mg Filmtabletten*

Gelbe, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „L348“ auf der einen und glatt auf der anderen Seite (Länge: 16 mm, Breite: 7,5 mm)

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essenziellen Hypertonie.

Die fixen Dosiskombinationen Olmesartan HEXAL comp 40 mg/12,5 mg und Olmesartan HEXAL comp 40 mg/25 mg sind bei erwachsenen Patienten indiziert, deren Blutdruck mit 40 mg Olmesartanmedoxomil allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

##### Erwachsene

Die empfohlene Dosierung von Olmesartan HEXAL comp 40 mg/12,5 mg oder -40 mg/25 mg beträgt 1 Tablette täglich.

Olmesartan HEXAL comp 40 mg/12,5 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit 40 mg Olmesartanmedoxomil allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Olmesartan HEXAL comp 40 mg/25 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit der fixen Dosiskombination Olmesartan HEXAL comp 40 mg/12,5 mg nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Zur Vereinfachung können Patienten, die Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid bereits als Einzeltabletten einnehmen, auf Olmesartan HEXAL comp 40 mg/12,5 mg und -40 mg/25 mg Tabletten mit identischer Dosierung der Wirkstoffe umgestellt werden.

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

Für ältere Menschen wird dieselbe Dosierung der Kombination, wie im Abschnitt „Erwachsene“ beschrieben, empfohlen. Der Blutdruck sollte engmaschig überwacht werden.

##### Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Aufgrund mangelnder Erfahrung mit höheren Dosierungen beträgt die maximale Dosis bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 - 60 ml/min) 20 mg Olmesartanmedoxomil einmal täglich. Eine regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion wird empfohlen.

Olmesartan HEXAL comp 40 mg/12,5 mg und -40 mg/25 mg sind daher in allen Stadien einer eingeschränkten Nierenfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 5.2).

##### Eingeschränkte Leberfunktion

Olmesartan HEXAL comp 40 mg/12,5 mg und -40 mg/25 mg sollten bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4, 5.2). Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, die zusätzlich Diuretika und/oder andere blutdrucksenkende Arzneimittel einnehmen, ist eine engmaschige Überwachung des Blutdrucks und der Nierenfunktion angeraten. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter

Leberfunktion wird eine Anfangsdosis von 10 mg Olmesartanmedoxomil einmal täglich empfohlen und eine maximale Dosis von 20 mg einmal täglich sollte nicht überschritten werden. Es liegen keine Erfahrungen zu Olmesartanmedoxomil bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion vor.

Olmesartan HEXAL comp 40 mg/12,5 mg und -40 mg/25 mg dürfen nicht von Patienten mit mäßig und stark eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.3, 5.2), sowie bei Cholestase und Gallenwegsobstruktion (siehe Abschnitt 4.3) eingenommen werden.

##### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Olmesartan HEXAL comp 40 mg/12,5 mg und -40 mg/25 mg bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

##### Art der Anwendung

Olmesartan HEXAL comp 40 mg/12,5 mg und -40 mg/25 mg können mit oder ohne Mahlzeit eingenommen werden.

Die Tablette sollte mit einer ausreichenden Menge Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) geschluckt werden. Die Tablette sollte nicht zerkaut werden 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)
- eingeschränkte Nierenfunktion (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2)
- therapieresistente Hypokaliämie, Hyperkalzämie, Hyponatriämie und symptomatische Hyperurikämie
- mäßig und stark eingeschränkte Leberfunktion, Cholestase und Gallenwegsobstruktionen (siehe Abschnitt 5.2)
- zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Die gleichzeitige Anwendung von Olmesartan HEXAL comp 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,



## Olmesartan HEXAL® comp 40 mg/12,5 mg Filmtabletten Olmesartan HEXAL® comp 40 mg/25 mg Filmtabletten

salzreicher Diät, Durchfall oder Erbrechen vorliegt. Ein Volumen- und/oder Natriummangel sollte daher vor Einnahme von Olmesartan HEXAL comp 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.

### 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.

### Renovaskuläre Hypertonie

Bei Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose der Nierenarterie bei einer einzelnen funktionsfähigen Niere besteht ein erhöhtes Risiko einer schweren Hypotonie und einer Niereninsuffizienz bei einer Behandlung mit Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen.

### Eingeschränkte Nierenfunktion und Nierentransplantation

Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid darf nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) angewendet werden.

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

Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid 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.

Olmesartan HEXAL comp 40 mg/12,5 mg und -40 mg/25 mg sind daher in allen Stadien einer eingeschränkten Nierenfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Es liegen keine Erfahrungen zur Einnahme von Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid bei Patienten kurz nach Nierentransplantation vor.

### Eingeschränkte Leberfunktion

Es liegen derzeit keine Erfahrungen mit Olmesartanmedoxomil bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion vor. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion beträgt die maximale Dosis 20 mg Olmesartanmedoxomil. 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 ist die Einnahme von Olmesartan HEXAL comp 40 mg/12,5 mg und 40 mg/25 mg bei Patienten mit mäßig bis stark eingeschränkter Leberfunktion, Cholestase und Gallenwegsobstruktionen kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 5.2). Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion sollte die Anwendung mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

### Aorten- und 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 HEXAL comp bei diesen Patienten nicht empfohlen.

### Metabolische und endokrine Wirkungen

Die Behandlung mit einem Thiazid-Diuretikum kann die Glukosetoleranz beein-

trächtigen. 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 Elektrolythaushaltes

Wie bei allen Patienten, die mit Diuretika behandelt werden, sollte in regelmäßigen und geeigneten Abständen die Bestimmung der Serumelektrolyte erfolgen.

Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können Flüssigkeits- oder Elektrolytstörungen verursachen (einschließlich Hypokaliämie, Hyponatriämie und hypochlorämischer Alkalose). Warnzeichen von Flüssigkeits- oder Elektrolytstörung sind Mundtrockenheit, 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 HEXAL comp 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 HEXAL comp 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.



## Olmesartan HEXAL® comp 40 mg/12,5 mg Filmtabletten Olmesartan HEXAL® comp 40 mg/25 mg Filmtabletten

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.

### 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).

### Lithium

Wie bei anderen Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, wird eine gleichzeitige Anwendung von Olmesartan HEXAL comp 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.

### Akute Myopie und sekundäres Engwinkelglaukom

Das Sulfonamid Hydrochlorothiazid kann eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die in akuter transienter 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 Hydrochlorothiazid so schnell wie möglich abzusetzen. Umgehende medizinische oder operative Behandlungen müssen in Betracht gezogen werden, wenn der intraokulare Druck außer Kontrolle bleibt. Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Engwinkelglaukoms können auch bekannte Sulfonamid- oder Penicillinallergien sein.

### Ethnische Unterschiede

Wie bei allen anderen Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, ist der blutdrucksenkende Effekt von Olmesartan HEXAL comp 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.

### Dopingkontrollen

Die Anwendung des Arzneimittels Olmesartan HEXAL comp kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Eine missbräuchliche Anwendung von Olmesartan HEXAL comp zu Dopingzwecken kann die Gesundheit gefährden.

### Schwangerschaft

Eine Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft

festgestellt, ist die Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

### Anderer

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

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

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

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Olmesartan HEXAL comp 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

Ein reversibler Anstieg der Serum-Lithium-Konzentration und deren Toxizität wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Lithium und Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern, selten bei Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, berichtet. Zusätzlich verringern Thiazide die renale Clearance von Lithium und können infolgedessen das Risiko einer Lithiumintoxikation erhöhen. Die Kombination Olmesartan HEXAL comp 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 (NSAR)

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



## Olmesartan HEXAL® comp 40 mg/12,5 mg Filmtabletten Olmesartan HEXAL® comp 40 mg/25 mg Filmtabletten

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 Nierenversagens, 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 HEXAL comp kann durch gleichzeitige Einnahme anderer Antihypertensiva verstärkt werden.

### Alkohol, Barbiturate, Narkotika oder Antidepressiva

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

#### **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 HEXAL comp 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, Diphepanil, 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.



## Olmesartan HEXAL® comp 40 mg/12,5 mg Filmtabletten Olmesartan HEXAL® comp 40 mg/25 mg Filmtabletten

**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

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

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

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Auch wenn keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIAs) vorliegen, so bestehen möglicherweise vergleichbare Risiken für diese Arzneimittelklasse. 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 Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten 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.

Hydrochlorothiazid sollte bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder einer Präeklampsie nicht zur Anwendung kommen aufgrund des Risikos eines verringerten Plasmavolumens und einer plazentaren Hypoperfusion, ohne dass der Krankheitsverlauf günstig beeinflusst wird. Bei essentieller Hypertonie schwangerer Frauen sollte Hydrochlorothiazid nur in den seltenen Fällen, in denen keine andere Behandlung möglich ist, angewendet werden.

**Stillzeit**  
**Olmesartanmedoxomil**  
Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Olmesartan HEXAL comp in der Stillzeit vorliegen, wird Olmesartan HEXAL comp nicht empfohlen; eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besseren 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-Diuretika, angewendet in hohen Dosen zur intensiven Diurese, können die Laktation hemmen.

Die Anwendung von Olmesartan HEXAL comp während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn Olmesartan HEXAL comp während der Stillzeit angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig wie möglich sein.



**Olmesartan HEXAL® comp 40 mg/12,5 mg Filmtabletten**  
**Olmesartan HEXAL® comp 40 mg/25 mg Filmtabletten**

Tabelle 1

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit		
		Olmesartan/HCT	Olmesartan	HCT
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Speicheldrüsenentzündung			Selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Aplastische Anämie			Selten
	Knochenmarksdepression			Selten
	Hämolytische Anämie			Selten
	Leukopenie			Selten
	Neutropenie/Agranulozytose			Selten
	Thrombozytopenie		Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktische Reaktionen		Gelegentlich	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	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	
Psychiatrische Erkrankungen	Apathie			Selten
	Depressionen			Selten
	Unruhe			Selten
	Schlafstörungen			Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Verwirrheitszustände			Häufig
	Konvulsionen			Selten
	Bewusstseinsstörungen (wie z. B. Bewusstseinsverlust)	Selten		
	Schwindelgefühl/Drehschwindel	Häufig	Häufig	Häufig
	Kopfschmerzen	Häufig	Häufig	Selten
	Appetitlosigkeit			Gelegentlich
	Parästhesien			Selten
	Lagerungsschwindel	Gelegentlich		
	Schläfrigkeit	Gelegentlich		
Synkope	Gelegentlich			
Augenerkrankungen	Verminderte Bildung von Tränenflüssigkeit			Selten
	Vorübergehendes verschwommenes Sehen			Selten
	Verschlechterung einer vorbestehenden Myopie			Gelegentlich
	Akute Myopie, akutes Engwinkelglaukom			Nicht bekannt
	Xanthopsie			Selten
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Schwindel	Gelegentlich	Gelegentlich	Selten



**Olmesartan HEXAL® comp 40 mg/12,5 mg Filmtabletten**  
**Olmesartan HEXAL® comp 40 mg/25 mg Filmtabletten**

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit		
		Olmesartan/HCT	Olmesartan	HCT
Herzerkrankungen	Angina pectoris		Gelegentlich	
	Herzrhythmusstörungen			Selten
	Palpitationen	Gelegentlich		
Gefäßerkrankungen	Embolie			Selten
	Hypotonie	Gelegentlich	Selten	
	Nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitis)			Selten
	Orthostatische Hypotonie	Gelegentlich		Gelegentlich
	Thrombose			Selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Bronchitis		Häufig	
	Husten	Gelegentlich	Häufig	
	Dyspnoe			Selten
	Interstitielle Pneumonie			Selten
	Pharyngitis		Häufig	
	Lungenödem			Selten
	Atemnot			Gelegentlich
	Rhinitis		Häufig	
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	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	
	Leber- und Gallenerkrankungen	Akute Cholezystitis		
Gelbsucht (intrahepatischer cholestatischer Ikterus)				Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Allergische Dermatitis		Gelegentlich	
	Anaphylaktische Hautreaktionen			Selten
	Angioneurotische Ödeme	Selten	Selten	
	Kutane Lupus erythematodes-artige Reaktionen			Selten
	Ekzem	Gelegentlich		
	Erythem			Gelegentlich
	Exanthem		Gelegentlich	
	Photosensibilitätsreaktionen			Gelegentlich
	Pruritus		Gelegentlich	Gelegentlich
	Purpura			Gelegentlich
	Hautausschlag	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
	Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes			Selten
	Toxische epidermale Nekrolyse			Selten
	Urtikaria	Selten	Gelegentlich	Gelegentlich



**Olmesartan HEXAL® comp 40 mg/12,5 mg Filmtabletten**  
**Olmesartan HEXAL® comp 40 mg/25 mg Filmtabletten**

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit		
		Olmesartan/HCT	Olmesartan	HCT
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie	Gelegentlich		
	Arthritis		Häufig	
	Rückenschmerzen	Gelegentlich	Häufig	
	Muskelspasmen	Gelegentlich	Selten	
	Muskelschwäche			Selten
	Myalgie	Gelegentlich	Gelegentlich	
	Schmerzen in den Extremitäten	Gelegentlich		
	Parese			Selten
	Skelettschmerzen		Häufig	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Akutes Nierenversagen	Selten	Selten	
	Hämaturie	Gelegentlich	Häufig	
	Interstitielle Nephritis			Selten
	Niereninsuffizienz		Selten	
	Nierenfunktionsstörungen			Selten
	Harnwegsinfektion		Häufig	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Erektionsstörungen	Gelegentlich		Gelegentlich
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)*			Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	Häufig	Gelegentlich	
	Schmerzen im Brustkorb	Häufig	Häufig	
	Gesichtsödeme		Gelegentlich	
	Müdigkeit	Häufig	Häufig	
	Fieber			Selten
	Grippeähnliche Symptome		Häufig	
	Lethargie		Selten	
	Unwohlsein	Selten	Gelegentlich	
	Schmerzen		Häufig	
	Peripheres Ödem	Häufig	Häufig	
	Schwäche	Gelegentlich		
Untersuchungen	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	

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 Abschnitt 4.4 und 5.1).





**Olmesartan HEXAL® comp 40 mg/12,5 mg Filmtabletten**  
**Olmesartan HEXAL® comp 40 mg/25 mg Filmtabletten**

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

Olmesartan HEXAL comp 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 Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid 40 mg/12,5 mg und -40 mg/25 mg berichteten Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen (2,9 %), Schwindelgefühl (1,9 %) und Müdigkeit (1,0 %).

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

Die Sicherheit von Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid 40 mg/12,5 mg und -40 mg/25 mg wurde in klinischen Studien mit 3.709 Patienten untersucht, die mit Olmesartanmedoxomil in Kombination mit Hydrochlorothiazid behandelt wurden.

Weitere Nebenwirkungen, die für die fixe Dosiskombination von Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid in den niedrigeren Dosierungen 20 mg/12,5 mg und 20 mg/25 mg berichtet wurden, können potentielle Nebenwirkungen von Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid 40 mg/12,5 mg und -40 mg/25 mg sein.

In Tabelle 1 auf Seite 6 sind sowohl die Nebenwirkungen von Olmesartanmedoxomil/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 den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer

Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
 Abt. Pharmakovigilanz  
 Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
 D-53175 Bonn  
 Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Zu den Auswirkungen einer Überdosierung mit Olmesartanmedoxomil/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: Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und Diuretika, ATC-Code: C09DA08

Wirkmechanismus/pharmakodynamische Wirkungen

Olmesartan HEXAL comp ist eine Kombi-

nation 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 Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid führt zu einer wirksamen und gleichmäßigen Senkung des Blutdrucks während des 24-stündigen Dosierungsintervalls.

Olmesartanmedoxomil ist ein oral wirksamer, selektiver Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist (Typ AT<sub>1</sub>). Angiotensin II ist das primäre vasoaktive Hormon des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und spielt eine bedeutende Rolle in der Pathophysiologie des Bluthochdrucks. Die Wirkungen von Angiotensin II beinhalten Vasokonstriktion, Stimulation der Synthese und Ausschüttung von Aldosteron sowie Herzstimulation und renale Natrium-Rückresorption. Olmesartan unterbindet die vaso-konstriktorischen und die Aldosteron-sezernierenden Wirkungen von Angiotensin II durch Blockade seiner Bindung an den AT<sub>1</sub>-Rezeptor in Geweben, einschließlich vaskulärer glatter Muskulatur und Nieren. 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 Firstdosis-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.



## Olmesartan HEXAL® comp 40 mg/12,5 mg Filmtabletten Olmesartan HEXAL® comp 40 mg/25 mg Filmtabletten

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

In der ROADMAP-Studie (Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention Study) wurde bei 4.447 Patienten mit Typ-2-Diabetes, Normoalbuminurie und mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor untersucht, ob die Behandlung mit Olmesartan das Auftreten einer Mikroalbuminurie verzögern kann. Während der medianen Beobachtungsdauer von 3,2 Jahren erhielten die Patienten entweder Olmesartan oder Placebo zusätzlich zu anderen Antihypertensiva, mit Ausnahme von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten.

Für den primären Endpunkt zeigte die Studie zugunsten von Olmesartan eine signifikante Risikoreduktion für die Zeit bis zum Auftreten einer Mikroalbuminurie. Nach Adjustierung der Blutdruckunterschiede war diese Risikoreduktion nicht mehr statistisch signifikant. 8,2 % (178 von 2.160) der Patienten in der Olmesartan-Gruppe und 9,8 % (210 von 2.139) der Patienten in der Placebo-Gruppe entwickelten eine Mikroalbuminurie. Bei den sekundären Endpunkten traten kardiovaskuläre Ereignisse bei 96 Patienten (4,3 %) unter Olmesartan und bei 94 Patienten (4,2 %) unter Placebo auf. Die Inzidenz von kardiovaskulärer Mortalität war unter Olmesartan höher als unter Behandlung mit Placebo (15 Patienten (0,7 %) vs. 3 Patienten (0,1 %)), trotz vergleichbarer Raten für nicht-tödlichen Schlaganfall (14 Patienten (0,6 %) vs. 8 Patienten (0,4 %)), nicht-tödlichen Myokardinfarkt (17 Patienten (0,8 %) vs. 26 (1,2 %)) und nicht-kardiovaskulärer Mortalität (11 Patienten (0,5 %) vs. 12 Patienten (0,5 %)). Die Gesamtmortalität unter Olmesartan war numerisch erhöht (26 Patienten (1,2 %) vs. 15 Patienten (0,7 %)), was vor allem durch eine höhere Anzahl an tödlichen kardiovaskulären Ereignissen bedingt ist.

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

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, verglichen mit dem Ausgangswert bei Olmesartanmedoxomil-Monotherapie, ermittelt mittels ambulanter 24-Stunden-Blutdruckmessung. Die zusätzliche Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks, 24 Stunden nach der letzten Tabletteneinnahme, verglichen mit dem Ausgangswert, betrug 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 fixen Kombinationen von Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid 40 mg/12,5 mg und 40 mg/25 mg wurden in 3 Studien an 1.482 hypertensiven Patienten geprüft.

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

In einer doppelblinden, aber nicht kontrolliert durchgeführten zweiten Phase dieser Studie führte die Titration von Olmesartanmedoxomil 40 mg auf Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid 40 mg/12,5 mg sowie von Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid 40 mg/25 mg bei Patienten, die auf die bisherige Therapie nicht ausreichend angesprochen hatten, zu einer weiteren relevanten Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks, wodurch bestätigt wurde, dass die Titration ein klinisch bedeutsames Mittel zur Verbesserung der Blutdruckkontrolle ist.

Eine zweite doppelblinde randomisierte placebokontrollierte Studie bewertete die Wirksamkeit einer zusätzlichen Anwendung von Hydrochlorothiazid bei Patienten, deren Blutdruck durch eine achtwöchige Monotherapie mit Olmesartanmedoxomil 40 mg nicht ausreichend kontrolliert werden konnte. Die Patienten erhielten für weitere 8 Wochen nur Olmesartanmedoxomil 40 mg



## Olmesartan HEXAL® comp 40 mg/12,5 mg Filmtabletten Olmesartan HEXAL® comp 40 mg/25 mg Filmtabletten

oder sie bekamen zusätzlich 12,5 mg oder 25 mg Hydrochlorothiazid. Eine vierte Gruppe bekam Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid 20 mg/12,5 mg.

Der Zusatz von 12,5 mg oder 25 mg Hydrochlorothiazid führte im Vergleich zur Behandlung mit Olmesartanmedoxomil 40 mg allein zu einer weiteren Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks um 5,2/3,4 mmHg ( $p < 0,0001$ ) bzw. 7,4/5,3 mmHg ( $p < 0,0001$ ).

Ein Vergleich zwischen Patienten, die Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid 20 mg/12,5 mg bzw. Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid 40 mg/12,5 mg erhielten, zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied in der Senkung des systolischen Blutdrucks zugunsten der höheren Dosiskombination von 2,6 mmHg ( $p = 0,0255$ ). Bei der Senkung des diastolischen Blutdrucks wurde ein Unterschied von 0,9 mmHg beobachtet.

Ambulante Blutdrucküberwachungen, basierend auf den mittleren Veränderungen der diastolischen und systolischen Blutdruckwerte über 24 Stunden, bei Tag und bei Nacht bestätigten die Ergebnisse der konventionellen Blutdruckmessungen.

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

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

Jedoch wurde mittels ambulanter Blutdrucküberwachung ein klinisch bedeutsamer und statistisch signifikanter Unterschied im diastolischen und systolischen Blutdruck über 24 Stunden, bei Tag und bei Nacht zugunsten von Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid 40 mg/25 mg gegenüber Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid 20 mg/25 mg beobachtet.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid war unabhängig von Alter oder Geschlecht und war bei Patienten mit und ohne Diabetes vergleichbar.

### Weitere Informationen

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.

Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorge-schichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.

Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden. In der „ALITUDE“-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 Plasmaproteine (99,7 %) gebunden, jedoch ist das Potential für klinisch signifikante verdrängungsvermittelte Wechselwirkungen zwischen Olmesartan und anderen stark proteingebundenen zusätzlich verabreichten Arzneimitteln niedrig (was auch durch das Fehlen einer klinisch signifikanten Wechselwirkung zwischen Olmesartanmedoxomil und



## Olmesartan HEXAL® comp 40 mg/12,5 mg Filmtabletten Olmesartan HEXAL® comp 40 mg/25 mg Filmtabletten

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 <sup>14</sup>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 Anwen-

dung 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 (≥ 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.

#### Eingeschränkte 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, 4.3 und 4.4).

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

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

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Nach oraler Einzelgabe lagen die AUC-Werte für Olmesartan bei Patienten mit leicht bzw. mäßig eingeschränkter Leberfunktion um 6 % 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<sub>max</sub>-Werte von Olmesartan waren bei Personen mit eingeschränkter Leberfunktion und Gesunden vergleichbar.

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird eine Anfangsdosis von 10 mg Olmesartanmedoxomil einmal täglich empfohlen. Die maximale Dosis von 20 mg einmal täglich sollte nicht überschritten werden.

Es liegt keine Untersuchung zu Olmesartanmedoxomil bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion vor (siehe Abschnitte 4.2, 4.3, 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<sub>max</sub> um 28 % und einer Reduktion der AUC um 39 %. Geringere Effekte, eine Reduktion um 4 % der C<sub>max</sub> 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 Potential 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-Hem-



**Olmesartan HEXAL® comp 40 mg/12,5 mg Filmtabletten**  
**Olmesartan HEXAL® comp 40 mg/25 mg Filmtabletten**

mern 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.

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 fetales 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:

- Lactose-Monohydrat
- mikrokristalline Cellulose
- Hyprolöse
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

- Macrogol
- Hypromellose
- Titandioxid (E 171)
- Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Olmesartan HEXAL comp ist in den folgenden Packungsgrößen erhältlich:  
 Aluminium/Aluminium-Blisterpackung mit 14, 28, 56 und 98 Filmtabletten  
 PVC/PVDC//Aluminium-Blisterpackung mit 14, 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 ZULASSUNGEN**

Hexal AG  
 Industriestraße 25  
 83607 Holzkirchen  
 Telefon: (08024) 908-0  
 Telefax: (08024) 908-1290  
 E-Mail: medwiss@hexal.com

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

*Olmesartan HEXAL comp 40 mg/12,5 mg Filmtabletten*  
 95488.00.00

*Olmesartan HEXAL comp 40 mg/25 mg Filmtabletten*  
 95489.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN**

04. März 2016

**10. STAND DER INFORMATION**

November 2018

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

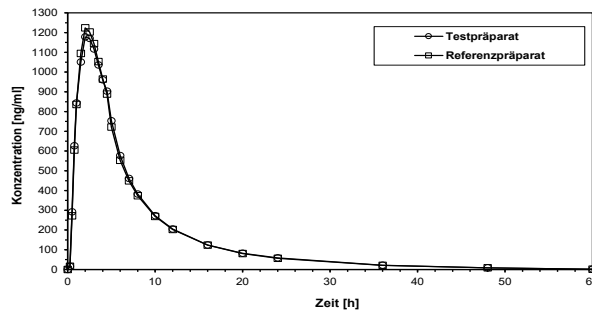
## Zusätzliche Angaben der Hexal AG zur Bioverfügbarkeit von Olmesartan HEXAL comp 40 mg/25 mg Filmtabletten

Eine 2011/2012 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung (offen, cross-over, randomisiert, Nüchterngabe) an 36 gesunden männlichen Probanden (21-44 Jahre) ergab nach Einmalgabe im Vergleich zum Referenzpräparat:

Olmesartanmedoxomil	Testpräparat	Referenzpräparat
<b>C<sub>max</sub> [ng/ml]</b> maximale Plasmakonzentration	1.325,567 ± 283,552	1.295,170 ± 311,674
<b>t<sub>max</sub> [h]</b> Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration	2,46 ± 0,87	2,36 ± 0,68
<b>AUC<sub>0-t</sub> [ng/ml-h]</b> Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve	9.214,532 ± 2.328,104	9.160,664 ± 2.374,890

Angabe der Werte als arithmetische Mittelwerte und Streubreite (Standardabweichung).

Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Olmesartanmedoxomil nach Einmalgabe von 1 Filmtablette Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



Hydrochlorothiazid	Testpräparat	Referenzpräparat
<b>C<sub>max</sub> [ng/ml]</b> maximale Plasmakonzentration	152,364 ± 46,152	159,049 ± 40,088
<b>t<sub>max</sub> [h]</b> Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration	2,16 ± 1,05	1,99 ± 0,90
<b>AUC<sub>0-t</sub> [ng/ml-h]</b> Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve	1.175,111 ± 364,115	1.203,816 ± 323,666

Angabe der Werte als arithmetische Mittelwerte und Streubreite (Standardabweichung).

Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Hydrochlorothiazid nach Einmalgabe von 1 Filmtablette Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:

