



# OlmeAmlo<sup>®</sup> 20 mg/5 mg / - 40 mg/5 mg / - 40 mg/10 mg Filmtabletten

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**  
 OlmeAmlo<sup>®</sup> 20 mg/5 mg Filmtabletten  
 OlmeAmlo<sup>®</sup> 40 mg/5 mg Filmtabletten  
 OlmeAmlo<sup>®</sup> 40 mg/10 mg Filmtabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**  
*OlmeAmlo 20 mg/5 mg Filmtabletten:*  
 Jede Filmtablette enthält 20 mg Olmesartanmedoxomil und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).  
*OlmeAmlo 40 mg/5 mg Filmtabletten:*

Jede Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).  
*OlmeAmlo 40 mg/10 mg Filmtabletten:*  
 Jede Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

	20 mg/5 mg Filmtabletten	40 mg/5 mg Filmtabletten	40 mg/10 mg Filmtabletten
Lactose	3,99 mg	7,98 mg	7,98 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**  
 Filmtablette (Tablette)

*OlmeAmlo 20 mg/5 mg Filmtabletten:*  
 Weiße oder fast weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten mit abgeschrägten Kanten. Tabletten-Abmessung: Durchmesser: 7 mm, Höhe: 2,5 - 4,2 mm.

*OlmeAmlo 40 mg/5 mg Filmtabletten:*  
 Bloss bräunlich-gelbe, runde, bikonvexe Filmtabletten mit abgeschrägten Kanten, geprägt mit der Markierung 5 auf einer Seite der Tablette. Tabletten-Abmessung: Durchmesser: 9 mm, Höhe: 3,6 - 5,3 mm.

*OlmeAmlo 40 mg/10 mg Filmtabletten:*  
 Bräunlich-rote, runde, bikonvexe Filmtabletten mit abgeschrägten Kanten, mit einseitiger Bruchkerbe. Tabletten-Abmessung: Durchmesser: 9 mm, Höhe: 3,6 - 5,3 mm. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

OlmeAmlo ist als Substitutionstherapie zur Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Patienten indiziert, die bereits mit der gleichzeitigen Gabe von Olmesartan und Amlodipin in den gleichen Dosen wie in der Kombination kontrolliert werden.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**  
Dosierung

Die empfohlene Dosierung von OlmeAmlo beträgt eine Tablette täglich.

Das Fixdosiskombinationsmedikament ist nicht zur anfänglichen Therapie geeignet.

Bevor zu OlmeAmlo gewechselt wird, sollten die Patienten mit stabilen Dosen der

Einzelkomponenten, die zur selben Zeit eingenommen werden, reguliert sein. Die Dosierung von OlmeAmlo sollte auf den Dosierungen der Einzelkomponenten der Kombination zum Zeitpunkt des Wechsels basieren.

Besondere Gruppen

Ältere Menschen

Bei älteren Patienten ist keine Anpassung der Dosierung nötig, eine Dosiserhöhung sollte jedoch mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Die Anwendung von OlmeAmlo bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min) wird nicht empfohlen, da es nur begrenzte Erfahrungen bei dieser Patientengruppe gibt (siehe Abschnitte 4.4, 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.4, 5.2) sollte OlmeAmlo mit Vorsicht angewendet werden.

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.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, die zusätzlich Diuretika und/oder andere blutdrucksenkende Arzneimittel einnehmen, ist eine engmaschige Überwachung des Blutdrucks und der Nierenfunk-

tion angeraten. Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Olmesartanmedoxomil bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion vor. Deshalb wird die Anwendung bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Olmesartanmedoxomil sollte nicht bei Patienten mit Gallenwegsobstruktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit mild bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion konnten für Amlodipin keine Dosierungsempfehlungen festgelegt werden; deshalb sollte die Dosierung vorsichtig gewählt und es sollte am unteren Ende des Dosierungsbereichs begonnen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Bei stark eingeschränkter Leberfunktion wurde die Pharmakokinetik von Amlodipin nicht untersucht. Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion sollte mit der niedrigsten Amlodipin-Dosis begonnen und langsam titriert werden. Aufgrund der Olmesartan Komponente von OlmeAmlo, wird die Anwendung bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Olmesartan/Amlodipin ist bei Kindern unter 18 Jahren nicht belegt. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Die Tabletten sollen mit einer ausreichenden Menge Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) eingenommen werden. Sie sollten nicht gekaut werden. Es wird empfohlen OlmeAmlo täglich mit oder ohne Nahrung zu etwa derselben Tageszeit einzunehmen.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Dihydropyridinderivate oder ge-



# OlmeAml<sup>®</sup> 20 mg/5 mg / - 40 mg/5 mg / - 40 mg/10 mg Filmtabletten

<p>gen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).</li> <li>- Gallenwegsobstruktion (siehe Abschnitt 5.2).</li> <li>- Schwere Hypotonie.</li> <li>- Schock (einschließlich kardiogenem Schock).</li> <li>- Linksventrikulärer Abflussbehinderung (z. B. hochgradige Aortenstenose).</li> <li>- Hämodynamisch instabiler Herzinsuffizienz nach einem akuten Myokardinfarkt.</li> <li>- Die gleichzeitige Anwendung von OlmeAml mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR &lt; 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).</li> </ul>	<p>Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da sie das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse sowie das Mortalitätsrisiko erhöhen können.</p>	<p>Das Risiko, welches lebensbedrohlich sein kann, ist bei älteren Patienten, bei Patienten mit Niereninsuffizienz und bei Diabetespatienten erhöht, sowie bei Patienten, die gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, die den Kaliumspiegel erhöhen, und/oder bei Patienten mit begleitenden Ereignissen.</p>
<p><b>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</b></p>	<p><b>Renovaskuläre Hypertonie</b> Werden Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose der Nierenarterie bei Einzelniere mit Arzneimitteln behandelt, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, besteht ein erhöhtes Risiko einer schweren Hypotonie und Niereninsuffizienz.</p>	<p>Bevor die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln in Betracht gezogen wird, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinträchtigen, ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis einzuschätzen und andere Alternativen sind zu erwägen.</p>
<p><b>Intravaskulärer Volumenmangel</b> Eine symptomatische Hypotonie kann, insbesondere nach der ersten Dosis, bei Patienten auftreten, bei denen ein Volumen- und/oder Natriummangel aufgrund einer hochdosierten Diuretikabehandlung, salz- armer Diät, Durchfall oder Erbrechen vorliegt. Dieser Zustand sollte vor der Gabe von OlmeAml korrigiert werden.</p>	<p><b>Eingeschränkte Nierenfunktion und Nierentransplantation</b> Bei der Anwendung von Olmesartanmedoxomil bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird eine regelmäßige Kontrolle der Serum-Kalium- und Serum-Kreatinin-Spiegel empfohlen. Die Anwendung von Olmesartanmedoxomil bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance &lt; 20 ml/min) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2, 5.2). Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von OlmeAml bei Patienten vor, die kürzlich eine Nierentransplantation erhalten haben, oder bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (d. h. Kreatinin-Clearance &lt; 12 ml/min). Wird OlmeAml bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angewendet, wird eine regelmäßige Kontrolle der Serum-Kalium- und Serum-Kreatinin-Spiegel empfohlen. Amlodipin ist nicht dialysierbar.</p>	<p>Die zu berücksichtigenden Risikofaktoren für Hyperkaliämie sind:</p>
<p><b>Andere Konditionen mit Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems</b> Bei Patienten, deren Gefäßtonus und Nierenfunktion hauptsächlich von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängen (z. B. Patienten mit schwerer dekompensierter Herzinsuffizienz oder zugrundeliegender Nierenerkrankung einschließlich Nierenarterienstenose), wurde eine Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die dieses System beeinflussen, mit akuter Hypotonie, Azotämie, Oligurie oder in seltenen Fällen einem akutem Nierenversagen in Zusammenhang gebracht. Die Möglichkeit für ein Auftreten ähnlicher Effekte kann bei Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten nicht ausgeschlossen werden.</p>	<p><b>Leberfunktionsstörung:</b> Es gibt keine Erfahrungswerte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung und deshalb wird die Anwendung von OlmeAml bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 für Dosierungsempfehlungen bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung). Die Halbwertszeit von Amlodipin wird verlängert und die AUC-Werte sind bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion höher; es wurden bisher keine Dosierungsempfehlungen erstellt. Die Behandlung mit Amlodipin sollte deshalb im niedrigeren Dosierungsbereich begonnen werden und bei der Erstbehandlung sowie bei einer Dosiserhöhung ist Vorsicht geboten. Eine langsame Dosistitrierung und sorgfältiges Monitoring kann bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung notwendig sein.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diabetes, Niereninsuffizienz, Alter (&gt; 70 Jahre).</li> <li>- Kombination mit einem oder mehreren anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinträchtigen und/oder Kaliumpräparate. Einige Arzneimittel bzw. therapeutische Arzneimittelklassen können eine Hyperkaliämie hervorrufen: kaliumhaltige Salzersatzstoffe, kaliumsparende Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, nichtsteroidale Antirheumatika (einschließlich selektiver COX-2-Hemmer), Heparin, Immunsuppressiva wie Ciclosporin oder Tacrolimus, Trimethoprim.</li> <li>- Begleitende Ereignisse, insbesondere Dehydration, akute Herzdekomensation, Stoffwechsellazidose, Verschlechterung der Nierenfunktion, plötzliche Verschlechterung des Nierenzustandes (z. B. Infektionskrankheiten), Zellyse (z. B. akute Extremitätenischämie, Rhabdomyolyse, verlängertes Trauma).</li> </ul>
<p><b>Patienten mit Herzinsuffizienz</b> Bei der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz ist Vorsicht geboten. In einer placebokontrollierten Langzeitstudie bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Grade III und IV) gab es im Vergleich zur Placebo-Gruppe in der Amlodipin-Gruppe vermehrte Berichte von Lungenödemen (siehe Abschnitt 5.1). Calciumkanalblocker, einschließlich Amlodipin, sollten bei Patienten mit dekompensierter</p>	<p><b>Hyperkaliämie:</b> Die Anwendung von Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, kann Hyperkaliämie verursachen.</p>	<p>Eine sorgfältige Überwachung des Serum-Kaliumspiegels bei Risikopatienten ist empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).</p>
		<p><b>Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)</b> 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).</p>
		<p>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.</p>



**OlmeAmlo<sup>®</sup> 20 mg/5 mg / - 40 mg/5 mg / - 40 mg/10 mg Filmtabletten**

<p>ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.</p>	<p>auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit AIIRAs ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit AIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).</p>	<p><i>Kaliumpräparate und kaliumsparende Diuretika</i> Basierend auf Erfahrungen mit dem Gebrauch anderer Arzneimittel, die das Renin-Angiotensin System beeinflussen, kann die gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten, von kaliumhaltigen Salzersatzpräparaten oder anderen Arzneimitteln, die den Kalium-Spiegel erhöhen können (z. B. Heparin, ACE-Hemmer), zur Erhöhung des Serum-Kalium-Spiegels führen (siehe Abschnitt 4.4). Deshalb wird eine gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen.</p>
<p><i>Lithium</i> Wie bei anderen Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs) wird eine Kombination von OlmeAmlo und Lithium nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).</p>	<p><i>Ältere Menschen</i> Bei älteren Menschen sollten Dosiserhöhungen mit Vorsicht vorgenommen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).</p>	<p><i>Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAID)</i> NSAID (inklusive Acetylsalicylsäure mit normaler Dosierung (&gt; 3 g/Tag und auch COX-2-Hemmer) und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten können durch die Reduktion der glomerulären Filtration synergistisch wirken. Ein Risiko der gleichzeitigen Einnahme von NSAID und Angiotensin-II-Antagonisten ist das Auftreten akuten Nierenversagens. Eine Überwachung der Nierenfunktion zu Behandlungsbeginn ist empfohlen, ebenso wie regelmäßige Flüssigkeitszufuhr beim Patienten. Zusätzlich kann die gleichzeitige Einnahme die blutdrucksenkende Wirkung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten reduzieren, was zu einem vorübergehenden Wirksamkeitsverlust führt.</p>
<p><i>Aorten- oder Mitralklappenstenose; obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie</i> Bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose oder obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie ist, wie auch bei anderen Vasodilatoren, besondere Vorsicht angezeigt (siehe Abschnitt 4.3).</p>	<p><i>Andere</i> Wie bei jedem blutdrucksenkenden Arzneimittel könnte ein übermäßiger Blutdruckabfall bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder ischämischer cerebrovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen.</p>	<p><i>Gallensäurebinder Colesevelam</i> Die gleichzeitige Einnahme des gallensäurebindenden Wirkstoffes Colesevelamhydrochlorid verringert die systemische Exposition und die maximale Plasmakonzentration von Olmesartan und reduziert <math>t_{1/2}</math>. 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).</p>
<p><i>Primärer Aldosteronismus</i> 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 OlmeAmlo bei diesen Patienten nicht empfohlen.</p>	<p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Amlodipin bei hypertensiver Krise wurde nicht bewiesen.</p>	<p><i>Andere Präparate</i> Nach der Behandlung mit Antazida (Aluminiummagnesiumhydroxid) wurde eine geringfügige Reduktion in der Bioverfügbarkeit von Olmesartan beobachtet. Die gleichzeitige Verabreichung von Warfarin und Digoxin hatte keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Olmesartan.</p>
<p><i>Sprue-ähnliche Enteropathie</i> In sehr seltenen Fällen wurden bei Patienten, die Olmesartan einnahmen, einige Monate bis Jahre nach Therapiebeginn von schweren, chronischen 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.</p>	<p>OlmeAmlo enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.</p>	<p><i>Auswirkungen von Olmesartan Medoxomil auf andere Arzneimittel:</i> <i>Lithium:</i> Bei gleichzeitiger Anwendung von Lithium mit ACE-Hemmern und mit Angiotensin-</p>
<p><i>Ethnische Unterschiede</i> Wie bei allen anderen Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ist der blutdrucksenkende Effekt von Olmesartanmedoxomil bei Patienten schwarzer Hautfarbe ein wenig geringer als bei Patienten nicht schwarzer Hautfarbe, möglicherweise aufgrund der höheren Prävalenz eines niedrigen Renin-Spiegels bei hypertensiven Patienten dieser Bevölkerungsgruppe.</p>	<p><i>ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren</i> 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).</p>	<p><i>4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen</i> <u>Wechselwirkungen im Zusammenhang mit Olmesartanmedoxomil</u> Interaktionsstudien wurden nur in Erwachsenen durchgeführt.</p>
<p><i>Schwangerschaft</i> Eine Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs) sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung</p>	<p><u>Wirkungen anderer Arzneimittel auf Olmesartanmedoxomil:</u> <i>Andere Antihypertensiva</i> Die blutdrucksenkende Wirkung von Olmesartanmedoxomil kann durch die gleichzeitige Anwendung anderer Antihypertensiva verstärkt werden.</p>	<p><u>Auswirkungen von Olmesartan Medoxomil auf andere Arzneimittel:</u> <i>Lithium:</i> Bei gleichzeitiger Anwendung von Lithium mit ACE-Hemmern und mit Angiotensin-</p>



# OlmeAmlo<sup>®</sup> 20 mg/5 mg / - 40 mg/5 mg / - 40 mg/10 mg Filmtabletten

<p>II-Rezeptor-Antagonisten ist über eine reversible Erhöhung der Serum-Lithium-Spiegel und der Toxizität berichtet worden. Deshalb wird die Anwendung von Olmesartanmedoxomil und Lithium in Kombination nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn sich die Kombination als notwendig erweist, wird eine sorgfältige Kontrolle des Serum-Lithium-Spiegels empfohlen.</p>	<p>Es liegen keine Daten zur Wirkung von CYP3A4-Induktoren auf Amlodipin vor. Die gleichzeitige Gabe von CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Hypericum perforatum) kann zu einer verringerten Plasmakonzentration von Amlodipin führen. Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit CYP3A4-Induktoren sollte mit Vorsicht erfolgen.</p>	<p>Die gleichzeitige Mehrfachgabe von 10 mg Amlodipin mit 80 mg Simvastatin führte, im Vergleich zur alleinigen Gabe von Simvastatin, zu einer 77%igen Erhöhung der Simvastatinexposition. Bei Patienten, die Amlodipin erhalten, ist die Dosis von Simvastatin auf 20 mg täglich zu beschränken.</p>
<p><b>Andere Präparate:</b> Verbindungen, die in speziellen klinischen Studien bei gesunden Probanden untersucht wurden, umfassen Warfarin, Digoxin, ein Antacidum (Magnesiumaluminiumhydroxid), Hydrochlorothiazid und Pravastatin. Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen beobachtet und insbesondere Olmesartanmedoxomil hatte keine wesentliche Auswirkung auf die Pharmakokinetik oder die Pharmakodynamik von Warfarin oder die Pharmakokinetik von Digoxin.</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, weil dadurch die Bioverfügbarkeit von Amlodipin bei einigen Patienten erhöht sein kann. Dies würde zu einer verstärkten Blutdrucksenkung führen.</p>	<p>In klinischen Wechselwirkungsstudien zeigte Amlodipin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Digoxin oder Warfarin.</p>
<p>Olmesartan hatte <i>in vitro</i> keinen klinisch relevanten hemmenden Effekt auf die menschlichen Cytochrom-P450 Enzyme 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4. Es hatte bei Ratten keinen oder einen minimalen Induktionseffekt auf die Cytochrom-P450-Aktivität. Deshalb wurden keine <i>in vivo</i> Wechselwirkungsstudien mit bekannten Cytochrom-P450-Enzymhemmern und Induktoren durchgeführt und es werden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen Olmesartan und Arzneimitteln, die durch die obengenannten Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert werden, erwartet.</p>	<p><b>Dantrolen (Infusion)</b> Im Tiermodell wurde nach Verabreichung von Verapamil und intravenösem Dantrolen letales Kammerflimmern und Kreislaufkollaps in Verbindung mit Hyperkaliämie beobachtet. Aufgrund des Hyperkaliämie-Risikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Calciumkanalblockern wie Amlodipin bei den Patienten zu vermeiden, die empfänglich für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.</p>	<p><b>4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</b> <u>Schwangerschaft</u></p>
<p><u>Mit Amlodipin verbundene Wechselwirkungen</u></p>	<p><u>Auswirkungen von Amlodipin auf andere Arzneimittel</u> Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin verstärkt die Blutdrucksenkung anderer blutdrucksenkender Arzneimittel.</p>	<p><u>Olmesartanmedoxomil</u> Die Anwendung von AIIRAs wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von AIIRAs im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).</p>
<p><u>Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Amlodipin</u></p>	<p><u>Tacrolimus</u> Es besteht das Risiko eines erhöhten Tacrolimusspiegels im Blut bei gleichzeitiger Anwendung mit Amlodipin; der pharmakokinetische Mechanismus dieser Interaktion ist jedoch nicht vollständig geklärt. Um eine Toxizität von Tacrolimus zu vermeiden, muss bei der Anwendung von Amlodipin an einen Patienten unter Tacrolimusbehandlung der Tacrolimuspiegel im Blut überwacht und die Tacrolimusdosis gegebenenfalls angepasst werden.</p>	<p>Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Auch wenn keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko von Angiotensin-II-Rezeptor-Hemmern (AIIRAs) vorliegen, so bestehen möglicherweise für diese Arzneimittelklasse vergleichbare Risiken. Sofern ein Fortsetzen der AIIRA-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit AIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.</p>
<p><u>CYP3A4-Inhibitoren</u> Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren (Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Makrolide wie z. B. Erythromycin oder Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Amlodipin-Exposition mit einem daraus resultierenden erhöhtem Hypotonierisiko führen. Die klinischen Konsequenzen der geänderten Pharmakokinetik können bei älteren Menschen ausgeprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle sowie eine Dosisanpassung notwendig werden.</p>	<p><u>Ciclosporin</u> Es wurden keine Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Ciclosporin und Amlodipin an gesunden Probanden oder anderen Patientengruppen durchgeführt. Eine Ausnahme sind Patienten mit Nierentransplantation, bei denen variable Anstiege der Talspiegelkonzentrationen (durchschnittlich 0 % bis 40 %) von Ciclosporin beobachtet wurden. Bei Patienten mit Nierentransplantation sollte unter Anwendung von Amlodipin eine Überwachung der Ciclosporinspiegel erwogen und, falls erforderlich, eine Dosisreduktion von Ciclosporin vorgenommen werden.</p>	<p>Es ist bekannt, dass eine Therapie mit AIIRAs 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 AIIRAs ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Säuglinge, deren Mütter AIIRAs eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).</p>
<p><u>CYP3A4-Induktoren</u></p>	<p><u>Simvastatin</u></p>	



# OlmeAmlo<sup>®</sup> 20 mg/5 mg / - 40 mg/5 mg / - 40 mg/10 mg Filmtabletten

**Amlodipin**  
Die Sicherheit von Amlodipin während der Schwangerschaft konnte bisher noch nicht bestätigt werden.

In tiereperimentellen Studien wurde bei hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Eine Anwendung während der Schwangerschaft wird nur dann empfohlen, wenn keine sichereren Therapiealternativen zur Verfügung stehen und die Krankheit ein höheres Risiko für Mutter und Fötus bedingt.

Deshalb wird OlmeAmlo während des ersten Schwangerschaftstrimesters nicht empfohlen und ist im zweiten und dritten Trimester kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

**Stillzeit**

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von OlmeAmlo in der Stillzeit vorliegen, wird OlmeAmlo 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.

Olmesartan wird in die Milch laktierender Ratten abgegeben aber es ist nicht bekannt, ob Olmesartan beim Menschen in die Muttermilch übergeht.

Es ist nicht bekannt, ob Amlodipin in die Muttermilch abgegeben wird.

**Fertilität**

Bei einigen Patienten, die mit Calciumkanalblockern behandelt worden waren, wurden reversible biochemische Veränderungen im Kopfteil der Spermatozoen beobachtet.

Die klinischen Daten in Hinblick auf einen möglichen Einfluss von Amlodipin auf die Fertilität sind noch ungenügend. In einer Studie an Ratten zeigten sich Auswirkungen auf die Fertilität der männlichen Tiere (siehe Abschnitt 5.3).

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

OlmeAmlo kann geringe oder mäßig ausgeprägte Einflüsse auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Falls Patienten unter Behandlung mit OlmeAmlo an Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Übelkeit leiden, kann die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt werden.

Vorsicht ist hier angezeigt, speziell zu Beginn der Behandlung.

**4.8 Nebenwirkungen**

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

*Kombinationspräparat Olmesartan Medoxomil/Amlodipin*

Die häufigsten Nebenwirkungen während einer Behandlung mit OlmeAmlo sind periphere Ödeme (11,3%), Kopfschmerzen (5,3%) und Schwindelgefühl (4,5%).

*Olmesartanmedoxomil*

Die häufigsten Nebenwirkungen während einer Behandlung mit Olmesartanmedoxomil sind Kopfschmerzen (7,7%), grippeähnliche Symptome (4,0%) und Schwindelgefühl (3,7%).

In placebokontrollierten Monotherapie-Studien war die einzige unerwünschte Arzneimittelwirkung, die eindeutig mit der Behandlung in Verbindung stand, Schwindelgefühl (2,5% Inzidenz bei Olmesartanmedoxomil und 0,9% bei Placebo).

Die Inzidenz war etwas höher bei Olmesartanmedoxomil im Vergleich zum Placebo hinsichtlich Hypertriglyceridämie (2,0% versus 1,1%) und erhöhter Kreatinphosphokinase (1,3% versus 0,7%).

*Amlodipin*

Die häufigsten Nebenwirkungen während einer Behandlung sind Somnolenz, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Herzklopfen, Hitzewallungen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Knöchelschwellung, Ödeme und Abgeschlagenheit.

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen durch die einzelnen Bestandteile Olmesartanmedoxomil bzw. Amlodipin und Olmesartanmedoxomil/Amlodipin-Kombination aus klinischen Studien, Anwendungsbeobachtungen und Spontanberichten sind in der nachstehenden Tabelle 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 (kann anhand der verfügbaren Daten nicht eingeschätzt werden).

MedDRA Systemorganklasse	Unerwünschte Wirkungen	Häufigkeit		
		Amlodipin	Olmesartan	Olmesartan/Amlodipin-Kombination
Blut- und Lymphsystemerkrankungen	Thrombozytopenie	sehr selten	gelegentlich	nicht bekannt
	Leukozytopenie	sehr selten		
Immunsystemerkrankungen	Anaphylaktische Reaktion		gelegentlich	
	Allergische Reaktionen	sehr selten		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypertriglyceridämie, Hyperurikämie		häufig	
	Hyperkaliämie		selten	nicht bekannt
	Hyperglykämie	sehr selten		nicht bekannt
	Verminderter Appetit			nicht bekannt
	Hyponatriämie			nicht bekannt
Psychiatrische Störungen	Depression, Schlaflosigkeit, Stimmungsänderungen (inklusive Angstzustände)	gelegentlich		
	Verwirrung	selten		
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz	häufig		nicht bekannt
	Schwindelgefühl, Kopfschmerzen	häufig	häufig	nicht bekannt
	Tremor, Parästhesie	gelegentlich		
	Geschmacksstörungen, Hypoästhesie, Synkope	gelegentlich		nicht bekannt
	Hypertonie, periphere Neuropathie	sehr selten		



**OlmeAmlo<sup>®</sup> 20 mg/5 mg / - 40 mg/5 mg / - 40 mg/10 mg Filmtabletten**

	Hypotonie			nicht bekannt
	Extrapyramidale Störung	nicht bekannt		
<b>Augenerkrankungen</b>	Sehstörung (inklusive Diplopie)	häufig		
	Photopsie			nicht bekannt
<b>Ohren- und Labyrinth- erkrankungen</b>	Tinnitus	gelegentlich		
	Ohrenbeschwerden			nicht bekannt
	Vertigo		gelegentlich	nicht bekannt
<b>Herzkrankheiten</b>	Herzklopfen	häufig		
	Arrhythmie (inklusive ventrikuläre Tachykardie und Vorhofflimmern), Bradykardie	gelegentlich		
	Tachykardie			nicht bekannt
	Angina pectoris		gelegentlich	
	Herzinfarkt	sehr selten		
<b>Gefäßerkrankungen</b>	Hitzewallungen	häufig		
	Hypotonie	gelegentlich	selten	nicht bekannt
	Vasculitis	sehr selten		
<b>Atemwegs-, Brustraum- und Mediastinal- erkrankungen</b>	Dyspnoe	häufig		
	Bronchitis		häufig	
	Pharyngitis		häufig	nicht bekannt
	Rhinitis	gelegentlich	häufig	
	Husten	gelegentlich	häufig	
<b>Magen-Darm- Erkrankungen</b>	Veränderte Stuhlgewohnheiten (inklusive Diarrhoe und Verstopfung),	häufig		
	Verstopfung			nicht bekannt
	Übelkeit	häufig	häufig	nicht bekannt
	Gastroenteritis		häufig	nicht bekannt
	Bauchschmerzen	häufig	häufig	nicht bekannt
	Dysphagie			nicht bekannt
	Dyspepsie	häufig	häufig	
	Diarrhoe		häufig	nicht bekannt
	Erbrechen	gelegentlich	gelegentlich	
	Mundtrockenheit	gelegentlich		
	Pankreatitis, Gastritis, Gingivahyperplasie	sehr selten		
	Sprue-ähnliche Enteropathie		sehr selten (siehe Abschnitt 4.4)	
<b>Leber- und Gallen- erkrankungen</b>	Hepatitis, Gelbsucht	sehr selten		
	Leberenzyme erhöht	sehr selten*	häufig	nicht bekannt
<b>Haut- und Unterhaut- erkrankungen</b>	Urtikaria	gelegentlich	gelegentlich	
	Exanthem	gelegentlich	gelegentlich	
	Allergische Dermatitis		gelegentlich	
	Alopecia, Purpura, Hautverfärbung	gelegentlich		
	Pruritus, Ausschlag	gelegentlich	gelegentlich	nicht bekannt
	Hyperhidrosis	gelegentlich		
	Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Quincke-Ödeme, Photosensibilität	sehr selten		
	Angioödem	sehr selten	selten	
	Psoriasis- Exazerbation			nicht bekannt
<b>Muskel-Skelett- Erkrankungen und Bin- degewebsstörungen</b>	Knöchelschwellung	häufig		
	Gelenkschwellung			nicht bekannt
	Arthritis, Skelettschmerz		häufig	
	Myalgie	gelegentlich	gelegentlich	nicht bekannt
	Rückenschmerzen	gelegentlich	häufig	nicht bekannt
	Arthralgie	gelegentlich		
	Muskelkrämpfe	häufig	selten	
	Schmerzen in den Extremitäten			nicht bekannt
<b>Nieren- und Harnwegser- krankungen</b>	Hämaturie		häufig	nicht bekannt
	Harnwegsinfektionen		häufig	nicht bekannt
	Akutes Nierenversagen, Niereninsuffizienz		selten	



**OlmeAmlo<sup>®</sup> 20 mg/5 mg / - 40 mg/5 mg / - 40 mg/10 mg Filmtabletten**

	Hämoglobinurie			nicht bekannt
	Blasentleerungsstörungen, Nocturie, erhöhter Harndrang	gelegentlich		
<b>Fortpflanzungssystem- und Brusterkrankungen</b>	Impotenz, Gynäkomastie	gelegentlich		
<b>Allgemeine Erkrankungen und Erkrankungen der Verabreichungsstelle</b>	Ödeme	sehr häufig		
	Periphere Ödeme		häufig	nicht bekannt
	Grippeähnliche Symptome		häufig	
	Abgeschlagenheit	häufig	häufig	nicht bekannt
	Gesichtsödem		gelegentlich	
	Schmerzen	gelegentlich	häufig	
	Asthenie	häufig	gelegentlich	nicht bekannt
	Brustschmerzen	gelegentlich	häufig	nicht bekannt
	Malaise	gelegentlich	gelegentlich	
	Lethargie		selten	
<b>Untersuchungen</b>	Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme	gelegentlich		
	Hämatokrit verringert, Hämoglobin verringert, verringerte rote Blutkörperchen			nicht bekannt
	Erhöhung von Harnstoff im Blut		häufig	nicht bekannt
	Kristallurie			nicht bekannt
	Erhöhung der Kreatinphosphokinase im Blut		häufig	
	Erhöhung von Kreatinin im Blut		selten	nicht bekannt

\*entspricht größtenteils Cholestase

Es wurden Einzelfälle von extrapyramidalem Syndrom gemeldet.

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

Zusätzliche Informationen für besondere Gruppen

Bei älteren Menschen ist die Häufigkeit für Hypotonie etwas erhöht, von selten auf gelegentlich.

**Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de), anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Symptome

Es liegen kaum Erfahrungen zur Überdosierung mit Olmesartanmedoxomil beim Menschen vor. Die wahrscheinlichste Wirkung einer Überdosierung mit Olmesartanmedoxomil ist Hypotonie.

Verfügbare Daten lassen vermuten, dass schwerwiegende Überdosierung mit Am-

lodipin zu übermäßiger peripherer Vasodilatation und möglicher Reflextachykardie führen kann. Ausgeprägte und wahrscheinlich lang andauernde systemische Hypotonien, bis hin zu und einschließlich Schock mit tödlichem Ausgang, wurden berichtet.

Behandlung

Bei klinisch relevanter Hypotonie aufgrund einer Überdosis Amlodipin bedarf es aktiver Unterstützung des Herz-Kreislauf-Systems einschließlich engmaschiger Überwachung von Herz- und Lungenfunktion, Hochlagerung der Extremitäten und Kontrolle der Flüssigkeitsbilanz und der Urinausscheidung.

Zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks kann ein Vasokonstriktor verabreicht werden, sofern dieser nicht kontraindiziert ist. Intravenös verabreichtes Calciumgluconat kann bei der Umkehr der Effekte der Calciumkanalblockade von Nutzen sein.

Eine Magenspülung kann in bestimmten Fällen sinnvoll sein. Bei gesunden Probanden hat sich gezeigt, dass durch die Gabe von Aktivkohle bis zu 2 Stunden nach der Einnahme von 10 mg Amlodipin die Resorption von Amlodipin verringert wird.

Da Amlodipin in großem Umfang an Plasmaproteine gebunden wird, ist eine Dialyse nicht erfolgversprechend.

Es liegen keine Informationen bezüglich der Dialysierbarkeit von Olmesartan vor.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und Calciumkanalblocker, ATC-Code: C09DB02.

*Olmesartan Medoxomil/Amlodipin-Kombination*

OlmeAmlo kombiniert zwei blutdrucksenkende Präparate mit komplementären Mechanismen zur Blutdruckkontrolle bei Patienten mit essentieller Hypertonie: einen Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist, Olmesartanmedoxomil, und einen Dihydropyridin-Calciumkanalblocker, Amlodipin. Die Kombination dieser Substanzen weist eine additive antihypertensive Wirkung auf, der Blutdruck wird stärker gesenkt als durch jede einzelne Komponente allein.

In einer 10-wöchigen multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebo kontrollierten, Parallelgruppen-Faktorenstudie bei 841 Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hypertoniebehandlung, führte jede Kombinationsdosis von OlmeAmlo nach 2, 4 und 8 Wochen der Behandlung im Vergleich zu Placebo zu erheblich größeren Senkungen des diastolischen und systolischen Blutdrucks. Eine Blutdrucksenkung auf unter 140/90 mmHg nach 8 Wochen aktiver Behandlung wurde bei mehr als 60% der Patienten für alle Kombinationsstärken erzielt. Das Sicherheitsprofil war in allen Behandlungsgruppen ähnlich, inklusive Placebo. Die allgemeine Inzidenz von Nebenwirkungen war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar und es wurden



# OlmeAmlo<sup>®</sup> 20 mg/5 mg / - 40 mg/5 mg / - 40 mg/10 mg Filmtabletten

keine Unterschiede in der Inzidenz von speziellen Arten von Nebenwirkungen beobachtet.

## Olmesartanmedoxomil

### Wirkmechanismus / Pharmakodynamische Wirkungen

Olmesartanmedoxomil ist ein potenter, oral aktiver, selektiver Angiotensin-II-Rezeptor (Typ AT<sub>1</sub>) Antagonist. Er hemmt voraussichtlich alle vom AT<sub>1</sub>-Rezeptor vermittelten Wirkungen des Angiotensin II, unabhängig von der Quelle oder dem Syntheseweg von Angiotensin II. Der selektive Antagonismus der Angiotensin II (AT<sub>1</sub>) Rezeptoren führt zu einem Anstieg der Plasma-Renin-Pegel und Angiotensin-I- und II-Konzentrationen, und einem leichten Rückgang der Plasmaaldosteron-Konzentrationen.

Angiotensin II ist das primäre vasoaktive Hormon des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und spielt eine wesentliche Rolle bei der Pathophysiologie von Hypertonie mittels Typ 1 (AT<sub>1</sub>) Rezeptor.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Anwendung von Olmesartanmedoxomil bei Hypertonie bewirkt 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 gezeigt.

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

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

gleichzeitiger Gabe mit Hydrochlorothiazid ist die Blutdrucksenkung additiv, und die gemeinsame Einnahme wird gut vertragen.

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

In der ROADMAP-Studie (Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention Study) wurde bei 4447 Patienten mit Typ-2-Diabetes, Normoalbuminurie und mindestens einem zusätzlichen kardi-

ovaskulären 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 %).

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

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

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

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

In der ALTIITUDE-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).

### Amlodipin

Amlodipin ist ein Calciumantagonist vom Dihydropyridintyp, der den Einstrom von





# OlmeAmlo® 20 mg/5 mg / - 40 mg/5 mg / - 40 mg/10 mg Filmtabletten

Calciumionen in die Herzmuskelzellen und glatten Gefäßmuskelzellen hemmt (Blockade der langsamen Calciumkanäle; Calciumkanalblocker). Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin beruht auf der Erschlaffung der glatten Gefäßmuskulatur. Die genaue Wirkungsweise, durch die Amlodipin antianginös wirkt, ist noch nicht vollständig bekannt, es verringert die Ischämie jedoch durch folgende zwei Wirkungen:

1. Periphere Arteriolen werden erweitert. Damit wird der periphere Widerstand (Nachlast), gegen den das Herz arbeiten muss, gesenkt. Da die Herzfrequenz stabil bleibt, verringert diese Entlastung des Herzens den myokardialen Energieverbrauch und den Sauerstoffbedarf.
2. Wahrscheinlich bewirkt Amlodipin eine Dilatation von koronaren Arterien und Arteriolen, sowohl in normalen als auch in ischämischen Bereichen. Durch diese Dilatation wird die myokardiale Sauerstoffversorgung bei Patienten mit Spasmen der Koronararterien (Prinzmetal- oder vasospastische Angina) verstärkt.

Bei Hypertonikern führt die einmal tägliche Gabe von Amlodipin zu einer signifikanten Senkung des Blutdrucks im Liegen und im Stehen über 24 Stunden. Aufgrund des langsamen Wirkungseintritts ist bei Amlodipingabe nicht mit akutem Blutdruckabfall zu rechnen.

Bei Patienten mit Angina pectoris bewirkt die einmal tägliche Gabe von Amlodipin eine Erhöhung der Belastbarkeit, eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten der Beschwerden sowie bis zur ST-Strecken-Senkung um 1 mm und eine Senkung der Anfallshäufigkeit und des Nitratbedarfs.

Unter Amlodipin kam es zu keinen unerwünschten metabolischen Wirkungen oder zu Veränderungen der Lipidwerte. Es kann bei Patienten mit Asthma, Diabetes und Gicht angewendet werden.

### Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA-Grad II bis IV zeigten hämodynamische Untersuchungen und kontrollierte klinische Belastungsstudien keine klinische Verschlechterung durch Amlodipin. Messparameter waren Belastbarkeit, linksventrikuläre Ejektionsfraktion und klinische Symptomatik.

Eine placebokontrollierte Studie (PRAISE) zur Untersuchung von Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Stadien III bis IV, die mit Digoxin, Diuretika und ACE-

Hemmern behandelt wurden, zeigte, dass Amlodipin zu keiner Erhöhung des Mortalitätsrisikos oder der kombinierten Mortalität und Morbidität bei Patienten mit Herzinsuffizienz führte.

In einer anschließenden, langfristigen und placebokontrollierten Studie (PRAISE-2) mit Amlodipin bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Stadien III und IV ohne klinische Symptome oder objektive Befunde einer zugrundeliegenden ischämischen Erkrankung, die gleichzeitig mit ACE-Hemmern, Digitalis und Diuretika in stabiler Dosis behandelt wurden, ergab sich für Amlodipin kein Einfluss auf die gesamte kardiovaskuläre Mortalität. In der gleichen Patientenpopulation wurde Amlodipin mit vermehrt berichteten Lungenödemem in Verbindung gebracht.

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

#### *Olmesartanmedoxomil/Amlodipin Kombination*

Die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption nach Einnahme der beiden Wirkstoffe von OlmeAmlo sind vergleichbar mit denen nach Einnahme der beiden Komponenten in Form von Einzeltabletten. *Olmesartanmedoxomil*

#### Resorption und Verteilung

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

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

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

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

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

Olmesartan wird stark (zu 99,7 %) an Plasmaprotein gebunden, jedoch ist das Po-

tenzial für klinisch relevante verdrängungsvermittelte Wechselwirkungen zwischen Olmesartan und anderen stark proteingebundenen zusätzlich verabreichten Arzneimitteln niedrig (was auch durch das Fehlen einer klinisch relevanten Wechselwirkung zwischen Olmesartanmedoxomil und Warfarin bestätigt wird). Die Bindung von Olmesartan an Blutzellen ist zu vernachlässigen. Das mittlere Verteilungsvolumen nach intravenöser Gabe ist niedrig (16 - 29 l).

#### Biotransformation und Elimination

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

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

#### Pharmakokinetik bei besonderen Gruppen

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

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

##### *Einschränkung der Nierenfunktion:*

Bei Patienten mit leichter, mäßiger bzw. schwerer Einschränkung der Nierenfunktio-



# OlmeAmlo<sup>®</sup> 20 mg/5 mg / - 40 mg/5 mg / - 40 mg/10 mg Filmtabletten

on stieg die AUC im Steady-State im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe um 62 %, 82 % bzw. 179 % (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

### Einschränkung der Leberfunktion:

Nach oraler Einzelgabe lagen die AUC-Werte für Olmesartan bei Patienten mit leicht bzw. mäßig eingeschränkter Leberfunktion um 6 % und 65 % höher als bei der ihr gegenübergestellten gesunden Kontrollgruppe. Der ungebundene Anteil von Olmesartan lag 2 Stunden nach der Einnahme bei gesunden Personen bei 0,26 %, bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion bei 0,34 % und bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion bei 0,41 %. Nach wiederholter Anwendung bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion war die mittlere AUC von Olmesartan wiederum um ca. 65 % höher als in der gegenübergestellten gesunden Kontrollgruppe. Die mittleren C<sub>max</sub>-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, 4.4).

### Arzneimittelwechselwirkungen

#### Gallensäurebinder Colesevelam:

Die gleichzeitige Einnahme von 40 mg Olmesartanmedoxomil und 3750 mg Colesevelamhydrochlorid führte bei gesunden Probanden für Olmesartan zu einer Reduktion der C<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).

#### Amlodipin

#### Resorption, Verteilung, Plasmaproteinbindung:

Nach oraler Gabe therapeutischer Dosen wird Amlodipin gut resorbiert, wobei Spitzenkonzentrationen im Blut 6 bis 12 Stunden nach Einnahme erreicht werden. Die absolute Bioverfügbarkeit beim Menschen beträgt etwa 64 bis 80 %. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 21 l/kg. *In vitro* konnte gezeigt werden, dass etwa 97,5 % des zirkulierenden Amlodipins an Plasmaeipweiße gebunden sind.

Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

#### Biotransformation/Elimination

Die terminale Plasmahalbwertszeit beträgt 35 bis 50 Stunden und ermöglicht eine einmal tägliche Dosierung. Amlodipin wird in der Leber größtenteils zu inaktiven Metaboliten verstoffwechselt. Im Urin werden 10 % der Substanz unverändert sowie 60 % der Metaboliten ausgeschieden.

#### Besondere Gruppen

##### Einschränkung der Leberfunktion

Zur Anwendung von Amlodipin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen sehr begrenzte klinische Daten vor. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Clearance von Amlodipin eingeschränkt, was zu einer verlängerten Halbwertszeit und einer Erhöhung des AUC-Wertes um etwa 40 % bis 60 % führt.

##### Ältere Patienten

Die Zeitspanne bis zum Erreichen von maximalen Plasmakonzentrationen ist bei älteren und jüngeren Patienten gleich. Bei älteren Patienten scheint die Amlodipin-Clearance herabgesetzt zu sein, was zu einer Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit führt. Die Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit Herzinsuffizienz entsprach den Erwartungen in Bezug auf die untersuchte Altersgruppe.

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

Bei Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Ratten und Hunden rief Olmesartanmedoxomil ähnliche Wirkungen wie andere AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten und ACE-Hemmer hervor: Anstiege von Serum-Harnstoff und Kreatinin (durch funktionelle Änderungen an den Nieren ausgelöst durch Hemmung des AT<sub>1</sub> Rezeptors); Abnahme des Herzgewichts; eine Abnahme der roten Blutzell-Parameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit); histologische Anzeichen der Nierenschädigung (regenerative Läsionen des Niereneithels, Verdickung der Basalmembran, Dilatation der Tubuli). Diese durch die pharmakologischen Wirkungen von Olmesartanmedoxomil hervorgerufenen unerwünschten Wirkungen, die auch in präklinischen Untersuchungen mit anderen AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten und mit ACE-Hemmern auftraten, wurden durch gleichzeitige orale Gabe von NaCl vermindert.

Bei beiden Spezies wurden eine erhöhte Plasma-Renin-Aktivität sowie Hypertrophie/Hyperplasie der juxtaglomerulären Zellen in der Niere beobachtet. Diese Veränderungen, die auch ein typischer Klassen-Effekt von ACE-Hemmern und anderen AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten sind,

scheinen keine klinische Relevanz zu haben.

Wie auch bei anderen AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten wurde bei Olmesartanmedoxomil *in vitro* ein Anstieg der Inzidenz von Chromosomenbrüchen in Zellkulturen festgestellt. In mehreren In-vivo-Studien mit Olmesartanmedoxomil wurden bei sehr hohen oralen Dosen von bis zu 2000 mg/kg keine relevanten Auswirkungen beobachtet. Die Untersuchungen zur Genotoxizität deuten insgesamt darauf hin, dass erbgutschädigende Wirkungen bei klinischer Anwendung von Olmesartanmedoxomil sehr unwahrscheinlich sind.

Olmesartanmedoxomil war weder bei Ratten in einer 2-Jahres-Studie karzinogen, noch in Mäusen bei zwei 6-Monats-Studien zur Karzinogenität mit transgenen Modellen.

In Reproduktionsstudien an Ratten beeinflusste Olmesartanmedoxomil die Fruchtbarkeit nicht und löste auch keine teratogene Wirkung aus. Wie bei anderen Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten war die Überlebensrate der Jungen infolge der Aufnahme von Olmesartanmedoxomil reduziert und es wurde eine Erweiterung des Nierenbeckens nach Exposition der Muttertiere während der späten Trächtigkeit und Laktation festgestellt. Wie bei anderen Antihypertensivum erwies sich Olmesartanmedoxomil als toxischer für trächtige Kaninchen als für trächtige Ratten; es gab jedoch keinen Hinweis auf eine fetotoxische Wirkung.

#### Amlodipin

##### Reproduktionstoxizität

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Ratten und Mäusen bei Dosierungen, die rund 50-mal höher waren als die auf mg/kg bezogene empfohlene Maximaldosis beim Menschen, eine Verzögerung des Geburtstermins, eine Verlängerung des Geburtsvorgangs und eine erhöhte perinatale Mortalität der Nachkommen beobachtet.

##### Beeinträchtigung der Fertilität

Bei Dosierungen bis zu 10 mg/kg/Tag (das 8-Fache\* der empfohlenen Maximaldosis von 12 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m<sup>2</sup>) zeigten sich keine Auswirkungen auf die Fertilität von mit Amlodipin behandelten Ratten (Männchen 64 Tage und Weibchen 14 Tage lang vor der Paarung). In einer anderen Studie an Ratten, in der männliche Ratten über 30 Tage mit Amlodipinbesilat in Dosen behandelt wurden, die, bezogen auf mg/kg, mit der Dosierung beim Menschen vergleichbar waren, wurde sowohl eine Abnahme des follicelstimulie-



# OlmeAml<sup>®</sup> 20 mg/5 mg / - 40 mg/5 mg / - 40 mg/10 mg Filmtabletten

renden Hormons und des Testosterons im Plasma als auch eine Abnahme der Spermendichte und eine Verringerung reifer Spermatozoen und Sertoli-Zellen gefunden.

### Kanzerogenität, Mutagenität

Bei Ratten und Mäusen, die über zwei Jahre Amlodipin in Tagesdosen von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg im Futter erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf eine Kanzerogenität. Die höchste Dosis (für Mäuse ebenso viel und für Ratten das Doppelte\* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m<sup>2</sup>) lag nahe an der maximal von Mäusen tolerierten Dosis, jedoch nicht an der von Ratten.

Mutagenitätsstudien ergaben keine arzneimittelbedingten Wirkungen auf dem Gen- oder auf dem Chromosomen-Niveau.

\*Ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten

### *Olmesartanmedoxomil/Amlodipin Kombination*

Orale Anwendung der Olmesartanmedoxomil und Amlodipin Kombination für 90 Tage bei Ratten mit der Dosis 60/15 mg/kg/Tag führte zu Magenerosionen begleitet von einer leichten fokalen akuten Entzündung, hauptsächlich in Weibchen. Ähnliche Magenerosionen wurden unter hohen Dosierungen von Olmesartanmedoxomil gefunden, was darauf hindeutet, dass dieser Wirkstoff für den Effekt in den Tieren verantwortlich ist, die die Kombination erhalten.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet

Vorverkleisterte Stärke (Mais)

Lactose-Monohydrat

Crosscarmellose-Natrium

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

#### Filmüberzug für 20 mg/5 mg Filmtabletten:

Poly(vinylalkohol)

Titandioxid (E171)

Macrogol 3350

Talkum

#### Filmüberzug für 40 mg/5 mg Filmtabletten:

Poly(vinylalkohol)

Titandioxid (E171)

Macrogol 3350

Talkum

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)

#### Filmüberzug für 40 mg/10 mg Filmtabletten:

Poly(vinylalkohol)

Titandioxid (E171)

Macrogol 3350

Talkum

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)

Eisen(III)-oxid (E172)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (OPA/Al/PVC//Al): 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 Filmtabletten in einer Faltschachtel.

Einzeldosisblister-Packungen

(OPA/Al/PVC//Al): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 Filmtabletten in einer Faltschachtel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

TAD Pharma GmbH

Heinz-Lohmann-Straße 5

27472 Cuxhaven

Tel.: (04721) 606-0

Fax: (04721) 606-333

E-Mail: info@tad.de

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

OlmeAml<sup>®</sup> 20 mg/5 mg Filmtabletten: 99734.00.00

OlmeAml<sup>®</sup> 40 mg/5 mg Filmtabletten: 99735.00.00

OlmeAml<sup>®</sup> 40 mg/10 mg Filmtabletten: 99736.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

04. Oktober 2017

## 10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2017

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt