

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Olmesartan/Hydrochlorothiazid Aurobindo 40 mg/12,5 mg Filmtabletten  
Olmesartan/Hydrochlorothiazid Aurobindo 40 mg/25 mg Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Olmesartan/Hydrochlorothiazid Aurobindo 40 mg/12,5 mg Filmtabletten:

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 248,50 mg Lactose-Monohydrat.

Olmesartan/Hydrochlorothiazid Aurobindo 40 mg/25 mg Filmtabletten:

Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 236,00 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Olmesartan/Hydrochlorothiazid Aurobindo 40 mg/12,5 mg Filmtabletten:

Rötlich-gelbe, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „K“ auf der einen und „53“ auf der anderen Seite. Die Größe beträgt 15,2 mm x 7,2 mm.

Olmesartan/Hydrochlorothiazid Aurobindo 40 mg/25 mg Filmtabletten:

Rosafarbene, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „K“ auf der einen und „54“ auf der anderen Seite. Die Größe beträgt 15,2 mm x 7,2 mm.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essentiellen Hypertonie.

Die fixen Kombinationen Olmesartan/Hydrochlorothiazid Aurobindo 40 mg/12,5 mg und 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/Hydrochlorothiazid Aurobindo 40 mg/12,5 mg oder 40 mg/25 mg beträgt 1 Tablette täglich.

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

Olmesartan/Hydrochlorothiazid Aurobindo 40 mg/25 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit der fixen Kombination Olmesartan/Hydrochlorothiazid Aurobindo 40 mg/12,5 mg nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

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

Olmesartan/Hydrochlorothiazid Aurobindo 40 mg/12,5 mg und 40 mg/25 mg kann mit oder ohne Mahlzeit eingenommen werden.

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

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

Der Blutdruck sollte engmaschig überwacht werden.

### **Eingeschränkte Nierenfunktion**

Olmesartan/Hydrochlorothiazid Aurobindo 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, da die Erfahrungen mit höheren Dosierungen bei dieser Patientengruppe begrenzt ist.

Olmesartan/Hydrochlorothiazid Aurobindo 40 mg/12,5 mg und 40 mg/25 mg ist daher in allen Stadien einer eingeschränkten Nierenfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

### **Eingeschränkte Leberfunktion**

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion sollte Olmesartan/Hydrochlorothiazid Aurobindo 40 mg/12,5 mg und 40 mg/25 mg mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, die zusätzlich Diuretika und/oder andere blutdrucksenkende Arzneimittel einnehmen, sind 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 mit Olmesartanmedoxomil bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion vor. Olmesartan/Hydrochlorothiazid Aurobindo 40 mg/12,5 mg und 40 mg/25 mg darf deshalb nicht von Patienten mit mäßig und stark eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2) sowie bei Cholestase und Gallenwegsobstruktion (siehe Abschnitt 4.3) eingenommen werden.

### **Kinder und Jugendliche**

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

### **Art der Anwendung**

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

#### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen andere Sulfonamid-Derivate (da Hydrochlorothiazid ein Sulfonamid-Derivat ist).
- 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/Hydrochlorothiazid Aurobindo mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ( $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) 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 hoch dosierten Diuretikabehandlung, salzarter Diät, Durchfall oder Erbrechen vorliegt. Ein Volumen- und/oder Natriummangel sollte daher vor Einnahme von Olmesartan/Hydrochlorothiazid Aurobindo ausgeglichen werden.

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

Bei Patienten, deren Gefäßtonus und Nierenfunktion hauptsächlich von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängt (z. B. Patienten mit schwerer dekompensierter Herzinsuffizienz oder zugrunde liegender Nierenerkrankung, einschließlich Nierenarterienstenose), wurde eine Behandlung mit Arzneimitteln, die dieses System beeinflussen, mit akuter Hypotonie, Azotämie, Oligurie oder in seltenen Fällen einem akuten Nierenversagen in Zusammenhang gebracht.

##### **Renovaskuläre Hypertonie:**

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

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

Olmesartan/Hydrochlorothiazid Aurobindo darf nicht bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion angewendet werden ( $\text{Kreatinin-Clearance} < 30 \text{ ml/min}$ ).

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ( $\text{Kreatinin Clearance} \geq 30 \text{ mL/min}$ ,  $< 60 \text{ mL/min}$ ) beträgt die maximale Dosis 20 mg Olmesartanmedoxomil einmal täglich. Dennoch sollte Olmesartan/Hydrochlorothiazid Aurobindo 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/Hydrochlorothiazid Aurobindo 40 mg/12,5 mg und 40 mg/25 mg ist daher in allen Stadien der Nierenfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Es liegen keine Erfahrungen zur Einnahme von Olmesartan/Hydrochlorothiazid Aurobindo bei Patienten kurz nach Nierentransplantation vor.

#### **Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS):**

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen. ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

#### **Intestinales Angioödem:**

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

#### **Eingeschränkte Leberfunktion:**

Es liegen derzeit keine Erfahrungen mit Olmesartanmedoxomil bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion vor. Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung 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 Anwendung von Olmesartan/Hydrochlorothiazid Aurobindo bei Patienten mit mäßig bis stark eingeschränkter Leberfunktion, Cholestase und Gallenwegsobstruktionen kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2). Bei Patienten mit leichter Beeinträchtigung ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

#### **Primärer Aldosteronismus:**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Umgekehrt kann es aufgrund des Antagonismus an den Angiotensin-II-Rezeptoren (AT<sub>1</sub>) durch die Olmesartanmedoxomil-Komponente in Olmesartan/Hydrochlorothiazid Aurobindo zu einer Hyperkaliämie kommen, vor allem bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus. Eine adäquate Überwachung der Serum- Kalium-Spiegel wird bei Risikopatienten empfohlen. Kaliumsparende Diuretika, Kaliumergänzungspräparate oder kaliumhaltige Salzersatzpräparate und andere Arzneimittel, die die Serum-Kalium-Spiegel erhöhen können (z. B. Heparin), sollten nur mit Vorsicht zusammen mit Olmesartan/Hydrochlorothiazid Aurobindo gegeben werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

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

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

#### **Lithium:**

Wie bei anderen Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs), wird eine gleichzeitige Anwendung von Olmesartan/Hydrochlorothiazid und Lithium nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

#### **Sprue-ähnliche Enteropathie:**

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

nicht bessern, sollte weiterer fachärztlicher Rat (z. B. eines Gastroenterologen) in Betracht gezogen werden.

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

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Engwinkelglaukom führen kann. Die Symptome umfassen das akute Einsetzen einer verminderten Sehschärfe oder Augenschmerzen und treten typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Einnahme des Arzneimittels auf. Ein unbehandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen.

Als Erstmaßnahme ist das Arzneimittel so schnell wie möglich abzusetzen. Umgehende medizinische oder operative Behandlungen müssen in Betracht gezogen werden, wenn der intraokulare Druck außer Kontrolle bleibt. Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Engwinkelglaukoms können auch bekannte Sulfonamid- oder Penicillinallergien sein.

### **Nicht-melanozytärer Hautkrebs**

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

Patienten, die HCTZ einnehmen, sollten über das NMSC-Risiko informiert werden, und es sollte ihnen geraten werden, ihre Haut regelmäßig auf neue Läsionen zu prüfen und unverzüglich alle verdächtigen Hautveränderungen zu melden. Den Patienten sollten mögliche vorbeugende Maßnahmen empfohlen werden, um das Risiko von Hautkrebs zu minimieren, z. B. Einschränkung der Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung oder im Fall einer Exposition Verwendung eines angemessenen Sonnenschutzes. Verdächtige Hautveränderungen sollten unverzüglich untersucht werden, ggf. einschließlich histologischer Untersuchungen von Biopsien. Bei Patienten, bei denen bereits ein NMSC aufgetreten ist, sollte die Verwendung von HCTZ überprüft werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

### **Ethnische Unterschiede:**

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

### **Dopingtest:**

Das in diesem Arzneimittel enthaltene Hydrochlorothiazid kann ein positives Analyseergebnis in einem Dopingtest hervorrufen.

### **Schwangerschaft:**

Eine Behandlung mit AIIRAs 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 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).

### **Akute Atemwegstoxizität**

Es wurden sehr seltene schwere Fälle von akuter Atemwegstoxizität, einschließlich des akuten Atemnotsyndroms (ARDS), nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid berichtet. Ein Lungenödem entwickelt sich typischerweise innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid. Zu den Symptomen gehören zu Beginn Dyspnoe, Fieber,

Verschlechterung der Lungenfunktion und Hypotonie. Bei Verdacht auf ARDS sollte Olmesartan/Hydrochlorothiazid Aurobindo abgesetzt und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Hydrochlorothiazid darf nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid bereits einmal ein ARDS aufgetreten ist.

**Andere:**

Wie bei jedem blutdrucksenkenden Mittel kann eine übermäßige Blutdrucksenkung bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit oder ischämischer, zerebrovaskulärer Erkrankung zu einem Herzinfarkt oder Schlaganfall führen.

Überempfindlichkeitsreaktionen auf 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-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Olmesartan/Hydrochlorothiazid Aurobindo nicht einnehmen.

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

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

###### ***Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel wird nicht empfohlen***

***Lithium:***

Bei gleichzeitiger Einnahme von Lithium und Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern, selten bei Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, ist ein reversibler Anstieg der Serum-Lithium-Konzentrationen und der Toxizität berichtet worden. Zusätzlich verringern Thiazide die renale Clearance von Lithium und können infolgedessen das Risiko einer Lithiumintoxikation erhöhen. Die Kombination von Olmesartan/Hydrochlorothiazid Aurobindo und Lithium wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn sich die Kombination als notwendig erweist, wird eine sorgfältige Kontrolle des Serum-Lithium-Spiegels empfohlen.

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

***Baclofen:***

Eine Verstärkung der antihypertensiven Wirkung kann auftreten.

***Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs):***

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

Bei manchen Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion (z. B. dehydrierte Patienten oder ältere Menschen mit beeinträchtigter Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und Wirkstoffen, die die Cyclooxygenase hemmen, zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen, einschließlich eines möglichen akuten 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/Hydrochlorothiazid Aurobindo 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/Hydrochlorothiazid Aurobindo 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 Antazidum (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, Laxanzien, 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-Kalzium-Spiegel führen. Falls die Verschreibung von Calciumergänzungspräparaten erforderlich ist, sollten die Serum-Calcium-Spiegel überwacht und die Calciumdosierung entsprechend angepasst werden.

##### *Colestyramin und Colestipolharze:*

Die Resorption von Hydrochlorothiazid ist in Gegenwart von Anionenaustauscherharzen beeinträchtigt.

##### *Digitalisglykoside:*

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

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

Eine regelmäßige Überwachung des Serumkaliums und des EKGs wird empfohlen, wenn Olmesartan/Hydrochlorothiazid Aurobindo gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, deren Wirkung durch Störungen im Serum-Kalium-Haushalt beeinflusst wird (z. B. Digitalisglykoside und Antiarrhythmika), bzw. mit den nachfolgend aufgeführten Torsades-de-Pointes (ventrikuläre Tachykardie)-induzierenden Arzneimitteln (einschließlich einiger Antiarrhythmika), wobei eine Hypokaliämie ein prädisponierender Faktor für das Auftreten von Torsades de Pointes (ventrikuläre Tachykardie) ist:

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

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

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

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

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

*Antidiabetika (orale Arzneimittel und Insulin):*

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

*Metformin:*

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

*Betablocker und Diazoxid:*

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

*Sympathomimetika (z. B. Noradrenalin):*

Die Wirkung von Sympathomimetika kann abgeschwächt werden.

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

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

*Amantadin:*

Thiazide können das Nebenwirkungsrisiko von Amantadin erhöhen.

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

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

*Salicylate:*

Bei hoch dosierter Salicylat-Einnahme 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/Hydrochlorothiazid Aurobindo während des ersten Schwangerschaftstrimesters nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Olmesartan/Hydrochlorothiazid Aurobindo ist kontraindiziert während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Olmesartanmedoxomil:

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 Abschnitt 4.3 und 4.4).

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

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 Abschnitt 4.3 und 4.4).

Hydrochlorothiazid:

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

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

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

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

Stillzeit:

Olmesartanmedoxomil:

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Olmesartan/Hydrochlorothiazid Aurobindo in der Stillzeit vorliegen, wird Olmesartan/Hydrochlorothiazid Aurobindo nicht empfohlen; eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

Hydrochlorothiazid:

Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Thiazid-Diuretika, angewandt in hohen Dosen zur intensiven Diurese, können die Laktation hemmen. Die Anwendung von Olmesartan/Hydrochlorothiazid Aurobindo während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn Olmesartan/Hydrochlorothiazid Aurobindo während der Stillzeit angewandt wird, sollte die Dosis so niedrig wie möglich sein.

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

Olmesartan/Hydrochlorothiazid Aurobindo 40 mg/12,5 mg und 40 mg/25 mg haben einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei Patienten, die Antihypertensiva einnehmen, können bisweilen Schwindel oder Müdigkeit auftreten, wodurch die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt werden kann.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten bei der Behandlung mit Olmesartan/Hydrochlorothiazid Aurobindo 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 Olmesartan/Hydrochlorothiazid Aurobindo 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 erhielten.

Weitere Nebenwirkungen, die mit einer festen Dosis-Kombination aus Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid in den niedrigeren Dosisstärken 20 mg/12,5 mg und 20 mg/25 mg berichtet wurden, können potenziell auch Nebenwirkungen von Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid 40 mg/12,5 mg und 40 mg/25 mg sein.

In der folgenden Tabelle sind sowohl die Nebenwirkungen von Olmesartan/Hydrochlorothiazid Aurobindo 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 ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\,000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\,000$  bis  $< 1/1\,000$ ), sehr selten ( $< 1/10\,000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

| MedDRA<br>Systemorganklas<br>se               | Nebenwirkungen           | Häufigkeit                                      |            |                        |
|-----------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------|------------|------------------------|
|                                               |                          | Olmesartan/H<br>ydrochlorothia<br>zid Aurobindo | Olmesartan | Hydrochlorothi<br>azid |
| Infektionen und<br>parasitäre<br>Erkrankungen | Speicheldrüsenentzündung |                                                 |            | Selten                 |

|                                                                                   |                                                                              |              |              |               |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|---------------|
| Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom) |              |              | Nicht bekannt |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems                                      | Aplastische Anämie                                                           |              |              | Selten        |
|                                                                                   | Knochenmarksdepression                                                       |              |              | Selten        |
|                                                                                   | Hämolytische Anämie                                                          |              |              | Selten        |
|                                                                                   | Leukopenie                                                                   |              |              | Selten        |
|                                                                                   | Neutropenie/ Agranulozytose                                                  |              |              | Selten        |
|                                                                                   | 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                                                                    | Apathie                                                                      |              |              | Selten        |

|                                          |                                                                     |              |              |               |
|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|---------------|
| Erkrankungen                             | Depressionen                                                        |              |              | Selten        |
|                                          | Unruhe                                                              |              |              | Selten        |
|                                          | Schlafstörungen                                                     |              |              | Selten        |
| Erkrankungen des Nervensystems           | Verwirrheitszustände                                                |              |              | Häufig        |
|                                          | Konvulsionen                                                        |              |              | Selten        |
|                                          | Bewusstseinsstörungen (wie z. B. Bewusstseinsverlust)               | Selten       |              |               |
|                                          | Schwindelgefühl                                                     | Häufig       | Häufig       | Häufig        |
|                                          | Kopfschmerzen                                                       | Häufig       | Häufig       | Selten        |
|                                          | Appetitlosigkeit                                                    |              |              | Gelegentlich  |
|                                          | Parästhesien                                                        |              |              | Selten        |
|                                          | Lagerungsschwindel                                                  | Gelegentlich |              |               |
|                                          | Schläfrigkeit                                                       | Gelegentlich |              |               |
|                                          | Synkope                                                             | Gelegentlich |              |               |
| Augenerkrankungen                        | Verminderte Bildung von Tränenflüssigkeit                           |              |              | Selten        |
|                                          | Vorübergehendes verschwommenes Sehen                                |              |              | Selten        |
|                                          | Verschlechterung einer vorbestehenden Myopie                        |              |              | Gelegentlich  |
|                                          | Akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom, Aderhauterguss |              |              | Nicht bekannt |
|                                          | Xanthopsie                                                          |              |              | Selten        |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | Schwindel                                                           | Gelegentlich | Gelegentlich | Selten        |
| Herzerkrankungen                         | Angina pectoris                                                     |              | Gelegentlich |               |

|                                                            |                                                          |              |              |              |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------|--------------|--------------|
|                                                            | Herzrhythmusstörungen                                    |              |              | Selten       |
|                                                            | Palpitationen                                            | Gelegentlich |              |              |
| Gefäßerkrankungen                                          | Embolie                                                  |              |              | Selten       |
|                                                            | Hypotonie                                                | Gelegentlich | Selten       |              |
|                                                            | Nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitis) |              |              | Selten       |
|                                                            | Orthostatische Hypotonie                                 | Gelegentlich |              | Gelegentlich |
|                                                            | Thrombose                                                |              |              | Selten       |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Bronchitis                                               |              | Häufig       |              |
|                                                            | Husten                                                   | Gelegentlich | Häufig       |              |
|                                                            | Dyspnoe                                                  |              |              | Selten       |
|                                                            | Interstitielle Pneumonie                                 |              |              | Selten       |
|                                                            | Pharyngitis                                              |              | Häufig       |              |
|                                                            | Rhinitis                                                 |              | Häufig       |              |
|                                                            | Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)       |              |              | Sehr selten  |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                    | 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<br>(siehe Abschnitt 4.4)    |              | Sehr selten   |              |
|                                                                       | Intestinales Angioödem                                  |              | Selten        |              |
| Leber- und<br>Gallenerkrankung<br>en                                  | Akute Cholezystitis                                     |              |               | Selten       |
|                                                                       | Gelbsucht (intrahepatischer<br>cholestatischer Ikterus) |              |               | Selten       |
|                                                                       | Autoimmunhepatitis*                                     |              | Nicht bekannt |              |
| Erkrankungen der<br>Haut und des<br>Unterhautzellgewe<br>bes          | Allergische Dermatitis                                  |              | Gelegentlich  |              |
|                                                                       | Anaphylaktische<br>Hautreaktionen                       |              |               | Selten       |
|                                                                       | Angioneurotische Ödeme                                  | Selten       | Selten        |              |
|                                                                       | Kutane Lupus-<br>erythematodes-artige<br>Reaktionen     |              |               | Selten       |
|                                                                       | Ekzem                                                   | Gelegentlich |               |              |
|                                                                       | Erythem                                                 |              |               | Gelegentlich |
|                                                                       | Exanthem                                                |              | Gelegentlich  |              |
|                                                                       | Photosensibilitätsreaktionen                            |              |               | Gelegentlich |
|                                                                       | Pruritus                                                |              | Gelegentlich  | Gelegentlich |
|                                                                       | Purpura                                                 |              |               | Gelegentlich |
|                                                                       | Hautausschlag                                           | Gelegentlich | Gelegentlich  | Gelegentlich |
|                                                                       | Reaktivierung eines kutanen<br>Lupus erythematodes      |              |               | Selten       |
|                                                                       | Toxische epidermale<br>Nekrolyse                        |              |               | Selten       |
|                                                                       | Urtikaria                                               | Selten       | Gelegentlich  | Gelegentlich |
| Skelettmuskulatur<br>, Bindegewebs-<br>und<br>Knochenerkranku<br>ngen | 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 |
| 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 Gamma-Glutamyltransferase     | Gelegentlich |        |        |
|  | Erhöhung von Leberenzymen                 |              | Häufig |        |

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

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

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.1).

#### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer

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

#### **4.9 Überdosierung**

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

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

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

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

##### Wirkmechanismus/pharmakodynamische Wirkungen

Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid ist eine Kombination eines Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, Olmesartanmedoxomil, und eines Thiazid-Diuretikums, 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 vasokonstriktorisches und die Aldosteronsezernierenden Wirkungen von Angiotensin II durch Blockade seiner Bindung an den AT<sub>1</sub>-Rezeptor in Geweben, einschließlich vaskulärer glatter Muskulatur und Nebenniere. Die Wirkung von Olmesartan ist unabhängig vom Ursprung oder des Synthesewegs des Angiotensin II. Der selektive Antagonismus des Angiotensin-II-(AT<sub>1</sub>)-Rezeptors durch Olmesartan führt zum Anstieg des Plasma-Renin-Spiegels und der Angiotensin-I- und -II-Konzentrationen sowie zu einer geringen Abnahme der Plasma-Aldosteron-Konzentration.

Bei Hypertonie bewirkt Olmesartanmedoxomil eine dosisabhängige, lang anhaltende Senkung des arteriellen Blutdrucks. Es haben sich keine Hinweise auf eine First-dose-Hypotonie, Tachyphylaxie während Dauerbehandlung oder eine Rebound-Hypertonie nach Beendigung der Therapie ergeben.

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

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

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

In der ROADMAP-Studie (Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention Study) wurde bei 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 Olmesartan 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, ermittelt mittels ambulanter 24-Stunden-Blutdruckmessungen. 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/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/12,5 mg auf 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 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/Hydrochlorothiazid 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 Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt. Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte

und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar. Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

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

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71 533 Fällen von BCC und 8 629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1 430 833 bzw. 172 462 Personen. Eine hohe HCTZ-Dosierung ( $\geq 50\,000$  mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95 % Konfidenzintervall: 1,23 - 1,35) für BCC und 3,98 (95 % Konfidenzintervall: 3,68 – 4,31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber HCTZ: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63 067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95 % Konfidenzintervall: 1,7 - 2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition ( $\sim 25\,000$  mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0 - 4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis ( $\sim 100\,000$  mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7 - 10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption und Verteilung

#### Olmesartanmedoxomil:

Olmesartanmedoxomil ist ein Prodrug. Es wird während der Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt durch Esterasen in der Darmmukosa und im Pfortaderblut schnell in den pharmakologisch aktiven Metaboliten Olmesartan umgewandelt. Es wurde kein intaktes Olmesartanmedoxomil oder die intakte Medoxomil-Seitenkette im Plasma oder den Ausscheidungen gefunden. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Olmesartan aus einer Tablettenzubereitung betrug 25,6 %.

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

Nahrung hatte einen minimalen Effekt auf die Bioverfügbarkeit von Olmesartan. Daher kann Olmesartanmedoxomil mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

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

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

#### Hydrochlorothiazid:

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

### **Biotransformation und Elimination**

#### Olmesartanmedoxomil:

Die Gesamt-Plasmaclearance lag im Allgemeinen bei 1,3 l/h (CV 19 %) und war, verglichen mit der Leberdurchblutung (ca. 90 l/h), relativ niedrig. Nach Einnahme einer oralen Einzeldosis von <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 Anwendung mit Olmesartanmedoxomil um ca. 20 % vermindert, aber diese geringe Abnahme ist nicht klinisch relevant. Die Kinetik von Olmesartan wird durch die gleichzeitige Anwendung von Hydrochlorothiazid nicht beeinflusst.

### **Pharmakokinetik bei besonderen Gruppen**

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

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

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

#### *Einschränkung der Nierenfunktion:*

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

#### *Einschränkung der Leberfunktion:*

Nach oraler Einzelgabe lagen die AUC-Werte für Olmesartan bei Patienten mit leicht bzw. mäßig eingeschränkter Leberfunktion um 6 % und 65 % höher als bei der ihr gegenübergestellten gesunden Kontrollgruppe. Der ungebundene Anteil von Olmesartan lag 2 Stunden nach der Einnahme bei gesunden Personen bei 0,26 %, bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion bei 0,34 % und bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion bei 0,41 %. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion war die mittlere AUC von Olmesartan nach wiederholter Anwendung wiederum um ca. 65 % höher im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe. Die mittleren  $C_{\max}$ -Werte von Olmesartan waren bei Personen mit eingeschränkter Leberfunktion und Gesunden vergleichbar.

Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung wird eine Anfangsdosis von 10 mg Olmesartanmedoxomil einmal täglich empfohlen, eine Höchstdosis von 20 mg Olmesartanmedoxomil 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 und 4.4).

Leberfunktionsstörungen beeinflussen die Pharmakokinetik von Hydrochlorothiazid nicht signifikant.

### **Arzneimittelwechselwirkungen**

#### *Gallensäurebinder Colesevelam:*

Die gleichzeitige Einnahme von 40 mg Olmesartanmedoxomil und 3 750 mg Colesevelamhydrochlorid führte bei gesunden Probanden für Olmesartan zu einer Reduktion der  $C_{\max}$  um 28 % und einer Reduktion der AUC um 39 %. Geringere Effekte, eine Reduktion um 4 % der  $C_{\max}$  bzw. 15 % der AUC, wurden beobachtet, wenn Olmesartanmedoxomil 4 Stunden vor Einnahme von Colesevelamhydrochlorid eingenommen wurde. Die Eliminationshalbwertszeit von Olmesartan war um 50 - 52 % reduziert, unabhängig davon, ob es gleichzeitig oder 4 Stunden vor Colesevelamhydrochlorid eingenommen wurde (siehe Abschnitt 4.5).

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

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

Wie bei jedem einzelnen Wirkstoff und bei anderen Arzneimitteln dieser Wirkstoffklasse war das hauptsächliche toxikologische Zielorgan der Kombination die Niere. Die Kombination Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid rief funktionelle Nierenveränderungen (Anstiege von

Serum-Harnstoff-N und von Serum-Kreatinin) hervor. Bei hohen Dosierungen wurden bei Ratten und Hunden tubuläre De- und Regenerationen in der Niere ausgelöst, vermutlich über eine Änderung der renalen Hämodynamik (reduzierte Nierenperfusion als Konsequenz der Hypotonie mit tubulärer Hypoxie und tubulärer Zelldegeneration). Außerdem rief die Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid-Kombination einen Abfall der roten Blutzellparameter (Erythrozyten, Hämoglobin und Hämatokrit) sowie eine Abnahme des Herzgewichts bei Ratten hervor.

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

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

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

Es ergaben sich keine Hinweise auf Teratogenität bei Mäusen oder Ratten, die mit Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid-Kombinationen behandelt wurden. Wie bei dieser Stoffklasse erwartet, wurde bei Ratten Fetotoxizität beobachtet, was sich durch ein signifikant reduziertes Körpergewicht des Fötus bei der Behandlung mit Olmesartanmedoxomil/Hydrochlorothiazid-Kombinationen während der Trächtigkeit zeigte (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

#### Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat  
Mikrokristalline Cellulose  
Hyprolose (71,0 – 76,9 % m/m Hydroxypropoxy-Gruppen)  
Hyprolose (5,0 – 16,0 % m/m Hydroxypropoxy-Gruppen)  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

#### Filmüberzug:

Hypromellose  
Titandioxid (E171)  
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**

3 Jahre

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

Nicht über 30 °C lagern.

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

Olmesartan/Hydrochlorothiazid Aurobindo Filmtabletten sind in Polyamid/Aluminium/PVC/Aluminium-Blisterpackungen und im HDPE-Tablettenbehältnis mit Polypropylen-Verschluss erhältlich.

##### **Packungsgrößen:**

Blisterpackungen: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 280 und 300 Filmtabletten

Einzeldosis-Blisterpackungen: 10, 50 und 500 Filmtabletten

HDPE-Tablettenbehältnis: 30, 100, 250 und 1000 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Nicht verwendetes Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

### **7. INHABER DER ZULASSUNGEN**

PUREN Pharma GmbH & Co. KG

Willy-Brandt-Allee 2

81829 München

Telefon: 089/558909 - 0

Telefax: 089/558909 - 240

### **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

*Olmesartan/Hydrochlorothiazid Aurobindo 40 mg/12,5 mg Filmtabletten:*  
95567.00.00

*Olmesartan/Hydrochlorothiazid Aurobindo 40 mg/25 mg Filmtabletten:*  
95568.00.00

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN**

Datum der Erteilung der Zulassungen: 04. April 2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 09. Dezember 2019

### **10. STAND DER INFORMATION**

12.2024

### **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig