

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/12,5 mg , filmomhulde tabletten;	DE/H/6075/003-004 RVG 117469	
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/25 mg , filmomhulde tabletten;	RVG 117470	
Olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 1 van 26

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/12,5 mg, filmomhulde tabletten
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/25 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/12,5 mg, filmomhulde tabletten:
Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg olmesartan medoxomil en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/25 mg, filmomhulde tabletten:
Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg olmesartan medoxomil en 25 mg hydrochloorthiazide.

Hulpstof met bekend effect:

40/12,5 mg filmomhulde tablet: Elke filmomhulde tablet bevat 223,18 mg lactosemonohydraat.
40/25 mg filmomhulde tablet: Elke filmomhulde tablet bevat 210,68 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/12,5 mg zijn beige, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten met een lengte van 16,3 mm en een breedte van 7,8 mm en een breukstreep aan één zijde. De breukstreep dient niet om de tablet te breken.

Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/25 mg, filmomhulde tabletten zijn zalmkleurige, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten met een lengte van 16,3 mm en een breedte van 7,8 mm en een breukstreep aan één zijde. De breukstreep dient niet om de tablet te breken.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/12,5 mg en 40/25 mg vaste dosis combinatie is aangewezen bij volwassen patiënten bij wie olmesartan medoxomil 40 mg alléén de bloeddruk onvoldoende onder controle brengt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-02	Authorisation	Case manager: NB	Rev. 6.0	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/12,5 mg , filmomhulde tabletten;	DE/H/6075/003-004 RVG 117469	
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/25 mg , filmomhulde tabletten;	RVG 117470	
Olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 2 van 26

Volwassenen

De aanbevolen dosis van Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/12,5 mg of 40/25 mg is 1 tablet per dag.

Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/12,5 mg wordt toegediend aan patiënten bij wie olmesartan medoxomil 40 mg alléén de bloeddruk onvoldoende onder controle brengt.

Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/25 mg wordt toegediend aan patiënten bij wie de vaste dosis combinatie Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/12,5 mg de bloeddruk niet adequaat onder controle brengt.

Patiënten die olmesartan medoxomil en hydrochloorthiazide apart innemen kunnen eveneens Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/12,5 mg of 40/25 mg krijgen zolang de dosis van beide componenten onveranderd blijft.

Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/12,5 mg of 40/25 mg kan met of zonder voedsel ingenomen worden.

Bejaarden (65 jaar of ouder)

Bij bejaarde mensen wordt dezelfde combinatie dosis aangeraden als bij volwassenen.

De bloeddruk moet regelmatig gecontroleerd worden.

Nierinsufficiëntie

Het gebruik van Olmesartan medoxomil/HCT CF is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min).

Door de beperkte ervaring van het gebruik van hoge doses olmesartan medoxomil bij patiënten met een lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-60 ml/min) bedraagt de maximale dosis 20 mg olmesartan medoxomil eenmaal daags en een regelmatige controle wordt geadviseerd.

Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/12,5 mg en 40/25 mg is daarom gecontra-indiceerd in elk stadium van een nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een lichte leverinsufficiëntie moet Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/12,5 mg en 40/25 mg met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Bij patiënten met een leverfunctiestoornis die tevens een diureticum en/of ander anti-hypertensivum nemen, wordt aangeraden de bloeddruk en nierfunctie nauwgezet te volgen.

Bij patiënten met een matige leverinsufficiëntie wordt een aanvangsdosis van 10 mg olmesartan medoxomil per dag aangeraden en de maximale dosis mag niet hoger zijn dan 20 mg olmesartan medoxomil per dag.

Er is geen ervaring in het gebruik van olmesartan medoxomil bij patiënten met een ernstige leverstoornis.

Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/12,5 mg en 40/25 mg mag daarom niet gebruikt worden bij patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.3 en 5.2), cholestase of bij een galobstructie (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-02	Authorisation	Case manager: NB	Rev. 6.0	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/12,5 mg , filmomhulde tabletten;	DE/H/6075/003-004 RVG 117469	
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/25 mg , filmomhulde tabletten;	RVG 117470	
Olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 3 van 26

De veiligheid en werkzaamheid van olmesartan/hydrochloorthiazide bij kinderen en jongeren in de leeftijd tot 18 jaar is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

De tablet moet ingeslikt worden met voldoende vloeistof (bijvoorbeeld één glas water). De tablet mag niet gekauwd worden en dient elke dag op hetzelfde tijdstip te worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor andere van sulfonamiden afgeleide stoffen (daar hydrochloorthiazide een van de sulfonamiden afgeleid geneesmiddel is).
- Nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).
- Refractaire hypokaliëmie, hypercalciëmie, hyponatriëmie en symptomatische hyperuricemie.
- Matige of ernstige leverinsufficiëntie, cholestase en galwegobstructie (zie rubriek 5.2).
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Het gelijktijdig gebruik van Olmesartan medoxomil/HCT CF met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Intravasculaire volumedepletie

Symptomatische hypotensie, vooral na de eerste dosering, kan voorkomen bij patiënten die een volume en/of natriumdepletie hebben als gevolg van therapie met een sterk werkzaam diureticum, een zoutarm dieet, diarree of braken. Een dergelijke toestand moet gecorrigeerd worden vooraleer Olmesartan medoxomil/HCT CF toe te dienen.

Overige condities met stimulatie van het renine-angiotensine-aldosteron systeem

Bij patiënten bij wie de vasculaire tonus en nierfunctie voornamelijk van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteron systeem afhankelijk zijn (bijvoorbeeld patiënten met ernstige decompensatio cordis of onderliggende nierziekten, inclusief stenose van de nierarterie), is de behandeling met andere geneesmiddelen die dit systeem beïnvloeden geassocieerd met acute hypotensie, azotemie, oligurie of, in zeldzame gevallen, acuut nierfalen.

Renovasculaire hypertensie

Er bestaat een verhoogd risico op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie als patiënten met bilaterale nierarteriestenose of stenose van de arterie naar slechts één functionerende nier behandeld worden met geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteron systeem beïnvloeden.

Nierinsufficiëntie en niertransplantatie

Olmesartan medoxomil/HCT CF mag niet gebruikt worden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min).

De maximale dosis bij patiënten met een lichte tot matige nieraandoening (creatinineklaring 30-60 ml/min) is 20 mg olmesartan medoxomil eenmaal per dag.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-02	Authorisation	Case manager: NB	Rev. 6.0	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/12,5 mg , filmomhulde tabletten;	DE/H/6075/003-004 RVG 117469	
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/25 mg , filmomhulde tabletten;	RVG 117470	
Olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 4 van 26

Bij dergelijke patiënten kan Olmesartan medoxomil/HCT CF 20/12,5 mg en 20/25 mg toegediend worden mits de nodige voorzorgen in acht genomen worden en een periodieke controle van de kalium-, creatinine en urinezuurspiegels wordt aanbevolen. Een thiazide-diuretica geassocieerde azotemie kan optreden bij patiënten met nierfalen. Indien progressieve nierinsufficiëntie manifest wordt, dient de behandeling nauwkeurig te worden herbeoordeeld en zal het stoppen van de diuretische therapie overwogen worden. Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/12,5 mg en 40/25 mg zijn daarom gecontra-indiceerd in elk stadium van nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Er is geen ervaring met de toediening van olmesartan/hydrochloorthiazide bij patiënten met een recente niertransplantatie.

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

Leverinsufficiëntie

Op dit moment is er geen ervaring van olmesartan medoxomil bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Bij patiënten met een matige leverinsufficiëntie is 20 mg olmesartan medoxomil de maximale dosis.

Bovendien kunnen kleine veranderingen in de waterhuishouding en de elektrolyt-balans gedurende de thiazide-therapie aanleiding geven tot levercoma bij patiënten met leverinsufficiëntie of een progressieve leveraandoening.

Het gebruik van Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/12,5 mg en 40/25 mg is gecontra-indiceerd bij patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie, cholestase en galblaasobstructie (zie rubrieken 4.3 en 5.2). Voorzichtigheid is aangewezen bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Aorta- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Zoals geldt voor andere vasodilatoren is speciale voorzichtigheid geboden bij patiënten die lijden aan aorta- of mitralisklepstenose of aan obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

Primair aldosteronisme

Patiënten met primair aldosteronisme reageren in het algemeen niet op antihypertensiva die hun werking uitoefenen door inhibitie van het renine-angiotensine systeem. Het gebruik van Olmesartan medoxomil/HCT CF wordt daarom bij dergelijke patiënten niet aanbevolen.

Metabole en endocriene effecten

Thiazide-diuretica kunnen de glucosetolerantie verminderen. Bij diabetici kunnen dosisaanpassingen van insuline of orale anti-diabetica nodig zijn (zie rubriek 4.5). Tijdens behandeling met thiaziden kan een latente diabetes mellitus manifest worden.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-02	Authorisation	Case manager: NB	Rev. 6.0	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/12,5 mg , filmomhulde tabletten;	DE/H/6075/003-004 RVG 117469	
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/25 mg , filmomhulde tabletten;	RVG 117470	
Olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 5 van 26

Een toename van de cholesterol- en triglyceridenwaarden zijn bekende ongewenste effecten bij een thiazide-therapie.

Bij sommige patiënten die thiazide diuretica nemen kan hyperuricemie voorkomen of kan het ontstaan van manifeste jicht bespoedigd worden.

Verstoring van het elektrolytenevenwicht

Bij elke patiënt die een diureticatherapie volgt, moeten regelmatig de serumelektrolytenwaarden bepaald worden.

Thiaziden, waaronder hydrochloorthiazide, kunnen een verstoring veroorzaken in de waterhuishouding of de elektrolytbalans in het lichaam (inclusief hypokaliëmie, hyponatriëmie en hypochloremische alkalose). Signalen wijzend op een verstoorde water- of elektrolytbalans zijn een droge mond, dorst, zwakte, lethargie, slaperigheid, onrustig zijn, spierpijnen of -kramp, spiermoeheid, hypotensie, oligurie, tachycardie en gastro-intestinale ongemakken zoals misselijkheid en braken (zie rubriek 4.8).

Het risico op een hypokaliëmie is het grootst bij patiënten met levercirrose, een snelle diurese, bij patiënten die onvoldoende elektrolyten oraal innemen en patiënten die gelijktijdig behandeld worden met corticosteroiden of ACTH (zie rubriek 4.5).

Daarentegen kan door de olmesartan medoxomil component van Olmesartan medoxomil/HCT CF hyperkaliëmie veroorzaakt worden door antagonisme van de angiotensine II receptoren (AT1). Dit kan met name voorkomen indien er sprake is van nierinsufficiëntie en/of hartfalen en diabetes mellitus. Bij risicopatiënten wordt een nauwgezette controle van het serumkalium aanbevolen.

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers en andere geneesmiddelen die het serumkalium kunnen doen stijgen (bijvoorbeeld heparine) mogen, zoiets voorzichtig, samen met Olmesartan medoxomil/HCT CF gebruikt worden (zie rubriek 4.5).

Er zijn geen aanwijzingen dat olmesartan medoxomil een door diuretica geïnduceerde hyponatriëmie zou verminderen of voorkomen. Het chloride-tekort is meestal mild en behoeft doorgaans geen behandeling.

Thiaziden kunnen de calciumexcretie in de urine verminderen en het is mogelijk dat er een tijdelijke, lichte verhoging van het serumcalcium optreedt, zonder dat er een aandoening van het calciummetabolisme bekend is. Hypercalciëmie kan een symptoom van zijn van een verborgen hyperparathyreoïdie. De thiazidetherapie moet gestaakt worden alvorens een test uit te voeren op de parathyroïde functie.

Thiaziden kunnen de excretie van magnesium in de urine verhogen, wat kan leiden tot een hypomagnesiëmie.

Bij warm weer kan een verdunnings-hyponatriëmie optreden bij oedemateuze patiënten.

Lithium

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-02	Authorisation	Case manager: NB	Rev. 6.0	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/12,5 mg , filmomhulde tabletten;	DE/H/6075/003-004 RVG 117469	
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/25 mg , filmomhulde tabletten;	RVG 117470	
Olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 6 van 26

Zoals met andere geneesmiddelen die angiotensine II receptor antagonisten en thiaziden bevatten, wordt het gelijktijdig gebruik van lithium en Olmesartan medoxomil/HCT CF niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Spruw-achtige enteropathie

Zeer zelden komt bij patiënten die olmesartan nemen een ernstige vorm van chronische diarree met substantieel gewichtsverlies voor. De klachten beginnen van enkele maanden tot jaren na het opstarten van de therapie en worden mogelijk veroorzaakt door een lokaal vertraagde overgevoeligheidsreactie. Een intestinale biopsie bij de getroffen patiënten toont vaak een villi atrofie aan. Indien een patiënt deze symptomen ontwikkelt tijdens een behandeling met olmesartan en wanneer er geen andere etiologie uitgesproken aanwezig is, moet de olmesartan therapie onmiddellijk gestaakt worden en mag deze niet heropgestart worden. Indien de diarree niet verbetert tijdens de week die volgt op het stopzetten van de olmesartan therapie moet overwogen worden om een specialist te raadplegen (bijvoorbeeld gastro-enteroloog).

Choroïdale effusie, acute myopie en secundaire nauwe-kamerhoekglaucoom

Hydrochloorthiazide, een sulfonamide, kan een idiosyncratische reactie veroorzaken, wat kan leiden tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, een acute transiente myopie en een acuut nauwe-kamerhoekglaucoom. Symptomen hiervan zijn een acuut verminderd zicht of oogpijn. Kenmerkend is dat deze symptomen optreden binnen enkele uren tot weken na de eerste inname van het geneesmiddel. Onbehandeld acuut gesloten hoek glaucoom kan leiden tot een blijvend verlies van het zicht. Als eerste stap wordt de hydrochloorthiazide therapie zo snel als mogelijk stopgezet. Een onmiddellijke medische of chirurgische interventie moet overwogen worden als de intra-oculaire druk niet onder controle kan gebracht worden. Allergie voor sulfonamiden of penicilline is een risico verhogende factor om acuut gesloten hoek glaucoom te ontwikkelen.

Etnische verschillen

Net als voor alle andere angiotensine II receptor antagonisten geldt, is het bloeddrukverlagend effect van olmesartan medoxomil iets minder sterk bij negroïde patiënten dan bij patiënten met een lichte huidskleur, mogelijk vanwege een hogere prevalentie van een lage reninestatus bij de negroïde hypertensieve populatie.

Zwangerschap

Tijdens de zwangerschap zou een therapie met een angiotensine-II antagonist niet opgestart mogen worden. Patiënten die plannen zwanger te worden zouden overgeschakeld moeten worden op een alternatieve anti-hypertensieve behandeling met een bewezen veiligheidsprofiel bij zwangerschap, tenzij de voortzetting van de angiotensine-II antagonist therapie essentieel is. Wanneer een zwangerschap vastgesteld wordt, zou de angiotensine-II antagonist therapie onmiddellijk gestopt moeten worden en, indien nodig, zal met een andere therapie gestart moeten worden (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Niet-melanome huidkanker

Er is een verhoogd risico op niet-melanome huidkanker (NMSC) [basaalcelcarcinoom (BCC) en plaveiselcelcarcinoom (SCC)] bij blootstelling aan een toenemende cumulatieve dosis hydrochloorthiazide (HCTZ) waargenomen bij twee epidemiologische onderzoeken op basis van het Deense Nationaal Kankerregister. De fotosensibiliserende werking van HCTZ zou kunnen werken als een mogelijk mechanisme voor NMSC.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-02	Authorisation	Case manager: NB	Rev. 6.0	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/12,5 mg , filmomhulde tabletten;	DE/H/6075/003-004 RVG 117469	
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/25 mg , filmomhulde tabletten;	RVG 117470	
Olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 7 van 26

Patiënten die HCTZ innemen moeten worden geïnformeerd over het risico op NMSC en moet worden geadviseerd hun huid regelmatig te controleren op nieuwe laesies en verdachte huidlaesies onmiddellijk te melden. Er dienen mogelijke preventieve maatregelen zoals beperkte blootstelling aan zonlicht en uv-stralen en, in het geval van blootstelling, afdoende bescherming aan de patiënten te worden aanbevolen om het risico op huidkanker tot een minimum te beperken. Verdachte huidlaesies moeten onmiddellijk worden onderzocht, mogelijk met inbegrip van histologisch onderzoek van biopsieën. Het gebruik van HCTZ bij patiënten die eerder NMSC hebben gehad moet mogelijk ook worden heroverwogen (zie ook rubriek 4.8).

Acute respiratoire toxiciteit

Er zijn zeer zeldzame ernstige gevallen van acute respiratoire toxiciteit, waaronder ‘acute respiratory distress’-syndroom (ARDS), gemeld na inname van hydrochloorthiazide. Longoedeem ontwikkelt zich doorgaans binnen minuten tot uren na inname van hydrochloorthiazide. Bij aanvang omvatten de symptomen dyspneu, koorts, verslechtering van de longfunctie en hypotensie. Als de diagnose ARDS wordt vermoed, dient de behandeling met Olmesartan medoxomil/HCT CF worden gestaakt en een passende behandeling te worden gegeven. Hydrochloorthiazide mag niet worden toegediend aan patiënten bij wie eerder ARDS optrad na inname van hydrochloorthiazide.

Overige

Net als bij alle andere antihypertensiva, kan een excessieve bloeddrukverlaging bij patiënten met ischemische hartziekten of ischemische cerebrale vasculaire aandoeningen leiden tot een myocardinfarct of een beroerte.

Overgevoeligheidsreacties voor hydrochloorthiazide kunnen bij alle patiënten voorkomen, maar het is meer waarschijnlijk bij patiënten met een voorgeschiedenis van allergie of astma bronchiale.

Er is melding gemaakt van exacerbatie of activering van systemische lupus erythematosus bij gebruik van thiaziden diuretica.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met een zeldzame erfelijke aandoening voor galactose intolerantie, totale lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Potentiële interacties gerelateerd aan olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

Lithium

Omkeerbare verhogingen van serumlithiumconcentraties en toxiciteit zijn gemeld gedurende gelijktijdige toediening van lithium met ACE-remmers en zelden met angiotensine II receptor antagonist. Bovendien wordt de renale klaring van lithium verminderd door thiazide diuretica, waardoor de kans op een lithiumintoxicatie stijgt. Daarom wordt de combinatie van Olmesartan

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-02	Authorisation	Case manager: NB	Rev. 6.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/12,5 mg , filmomhulde tabletten;	DE/H/6075/003-004 RVG 117469	
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/25 mg , filmomhulde tabletten;	RVG 117470	
Olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 8 van 26

medoxomil/HCT CF met lithium niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Indien gecombineerd gebruik noodzakelijk is, moet het serumlithium zorgvuldig gecontroleerd te worden.

Gelijktijdig gebruik met voorzorg

Baclofen

Potentiëring van het antihypertensieve effect kan voorkomen.

NSAID's (Niet Steroïdale Anti-Inflammatoire Drugs)

Het gebruik van NSAID's (acetylsalicylzuur (> 3 g/dag), COX-2-remmers en niet-selectieve NSAID's) kan het antihypertensieve effect van de thiazide diuretica en angiotensine II receptor antagonisten verminderen. Bij sommige patiënten met een belaste nierfunctie (bijvoorbeeld gedehydrateerde patiënten of bejaarde mensen met gecompromitteerde nierfunctie) kan de gelijktijdige toediening van angiotensine II receptor antagonisten en middelen die het cyclo-oxygenase remmen, resulteren in een verdere verslechtering van de nierfunctie, inclusief een mogelijk acuut nierfalen, welke meestal reversibel is. Daarom zal de combinatie met voorzichtigheid worden toegediend, vooral bij bejaarde mensen. Patiënten moeten adequaat gehydrateerd zijn en de nierfunctie moet gecontroleerd worden bij aanvang van de therapie en periodiek daarna.

Gelijktijdig gebruik waarmee rekening gehouden moet worden

Amifostine

Potentiëring van het antihypertensieve effect kan voorkomen.

Andere antihypertensiva

Het bloeddrukverlagend effect van Olmesartan medoxomil/HCT CF kan verhoogd worden door gelijktijdig gebruik van andere antihypertensiva.

Alcohol, barbituraten, narcotica en antidepressiva

Potentiëring van orthostatische hypotensie kan voorkomen.

Potentiële interacties gerelateerd aan olmesartan medoxomil

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten of aliskiren

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Geneesmiddelen die de kaliumspiegels beïnvloeden

Op basis van ervaring met het gebruik van andere geneesmiddelen die het renine-angiotensine systeem beïnvloeden, is bekend dat het serumkalium kan toenemen bij gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangende middelen welke kalium bevatten of andere

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-02	Authorisation	Case manager: NB	Rev. 6.0	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/12,5 mg , filmomhulde tabletten;	DE/H/6075/003-004 RVG 117469	
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/25 mg , filmomhulde tabletten;	RVG 117470	
Olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 9 van 26

genesmiddelen welke het serumkalium kunnen verhogen (bijvoorbeeld heparine, ACE inhibitoren) (zie rubriek 4.4). Regelmatige controle van het serumkalium wordt aanbevolen wanneer olmesartan/hydrochloorthiazide samen met andere genesmiddelen die de kaliumbalans beïnvloeden gebruikt moet worden.

Colesevelam, galzuur afscheidende component

Bij gelijktijdige toediening met de galzuur afscheidende component colesevelamhydrochloride vermindert de systemische blootstelling en piek plasmaconcentratie van olmesartan en het vermindert de t_{1/2}.

De genesmiddeleninteractie daalt wanneer olmesartan medoxomil ten minste 4 uur voor colesevelamhydrochloride toegediend werd. Het moet overwogen worden om olmesartan medoxomil ten minste 4 uur voor colesevelamhydrochloride toe te dienen (zie rubriek 5.2).

Additionele informatie

Bij behandeling met een antacidum (aluminium-magnesiumhydroxide) werd een bescheiden daling van de biologische beschikbaarheid van olmesartan gezien.

Olmesartan medoxomil had geen significant effect op de farmacokinetiek en farmacodynamiek van warfarine of de farmacokinetiek van digoxine.

Bij gezonde personen had het gelijktijdig gebruik van olmesartan medoxomil en pravastatine geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van elk van beide componenten.

Olmesartan had geen klinisch relevante remmende werking op de menselijke cytochroom P450 enzymen 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4 in vitro en geen of een minimaal inducerend effect op de activiteiten van het cytochroom P450 bij ratten. Er zijn geen klinisch relevante interacties te verwachten tussen olmesartan en genesmiddelen die gemetaboliseerd worden door genoemde cytochroom P450 enzymen.

Potentiële interacties gerelateerd aan hydrochloorthiazide

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

Genesmiddelen die de kaliumspiegels beïnvloeden

Het kaliumverlagend effect van hydrochloorthiazide (zie rubriek 4.4) kan gepotentieerd worden door gelijktijdig gebruik van andere genesmiddelen die geassocieerd zijn met kaliumverlies en hypokaliëmie (onder andere kaliuretische diuretica, laxantia, corticosteroiden, ACTH, amfotericine, carbenoxolone, penicilline G natrium of salicylzuurderivaten). Dergelijk gelijktijdig gebruik wordt derhalve niet aanbevolen.

Gelijktijdig gebruik met voorzorg

Calciumzouten

Thiazide-diuretica kunnen de serumcalciumspiegel verhogen doordat ze de uitscheiding van calcium verminderen. Indien het nodig is calciumsupplementen voor te schrijven dan moet ook het

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-02	Authorisation	Case manager: NB	Rev. 6.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/12,5 mg , filmomhulde tabletten;	DE/H/6075/003-004 RVG 117469	
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/25 mg , filmomhulde tabletten;	RVG 117470	
Olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 10 van 26

serumcalcium nagekeken worden en op basis hiervan zal de dosis van het supplement aangepast worden.

Colestyramine en colestipol

In aanwezigheid van anionuitwisselende harsen is de opname van hydrochloorthiazide verminderd.

Digitalis glycosiden

Thiaziden-geïnduceerde hypokaliëmie of hypomagnesiëmie kan het ontstaan van een digitalis geïnduceerde hartritmestoornis bevorderen.

Geneesmiddelen die beïnvloed worden door verstoring van de kaliumwaarden in het bloed

Regelmatige controle van het serumkalium en ECG wordt aanbevolen wanneer olmesartan/hydrochloorthiazide gebruikt wordt samen met andere geneesmiddelen die beïnvloed worden door verstoring van de kaliumwaarden in het bloed (bijvoorbeeld digitalis glycosiden en anti-arrhythmica) en met de volgende torsades de pointes (ventriculaire tachycardie)-inducerende geneesmiddelen (waaronder enkele anti-arrhythmica), daar hypokaliëmie een predisponerende factor is voor het ontstaan van torsades de pointes (ventriculaire tachycardie):

- Klasse Ia anti-arrhythmica (bijvoorbeeld kinidine, hydrokinidine, disopyramide)
- Klasse III anti-arrhythmica (bijvoorbeeld amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide)
- Sommige anti-psychotica (bijvoorbeeld thioridazine, chloorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, cyamemazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, haloperidol, droperidol).
- Andere (bijvoorbeeld bepridil, cisapride, difemanil, erythromycine i.v., halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacin, terfenadine, vincamycine i.v.).

Niet-depolariserende skeletspierrelaxantia (bijvoorbeeld tubocurarine)

Het effect van niet-depolariserende skeletspierrelaxantia kan versterkt worden door hydrochloorthiazide.

Anticholinergica (bijvoorbeeld atropine, biperiden)

Verhoging van de biologische beschikbaarheid van diuretica van het thiazide-type door vermindering van de gastro- intestinale motiliteit en een minder frequente maaglediging.

Antidiabetische geneesmiddelen (orale geneesmiddelen en insuline)

Behandeling met thiaziden kan de glucose tolerantie beïnvloeden. Aanpassing van de dosis van het antidiabetisch geneesmiddel kan nodig zijn (zie rubriek 4.4).

Metformine

Het gebruik van metformine moet voorzichtig gebeuren wegens het risico op melkzuurvergiftiging door hydrochloorthiazide geïnduceerd nierfalen.

Bèta-blokkers en diazoxide

Het hyperglycemisch effect van bèta-blokkers en diazoxide kan versterkt worden door thiaziden.

Bloeddrukverhogende amines (bijvoorbeeld noradrenaline)

Het effect van bloeddrukverhogende amines kan verminderen.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-02	Authorisation	Case manager: NB	Rev. 6.0	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/12,5 mg , filmomhulde tabletten;	DE/H/6075/003-004 RVG 117469	
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/25 mg , filmomhulde tabletten;	RVG 117470	
Olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 11 van 26

Geneesmiddelen die gebruikt worden bij de behandeling van jicht (bijvoorbeeld probenecide, sulfinpyrazon en allopurinol)

Aanpassing van de dosis van uricosurische geneesmiddelen kan nodig zijn daar hydrochloorthiazide de serumurinezuurspiegel kan verhogen. Een verhoging van de dosis probenecide of sulfinpyrazon kan nodig zijn. Het gelijktijdig gebruik van thiaziden kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties op allopurinol verhogen.

Amantadine

Thiaziden kunnen het risico op bijwerkingen veroorzaakt door amantadine verhogen.

Cytotoxische geneesmiddelen (bijvoorbeeld cyclofosfamide, methotrexaat)

Thiaziden kunnen de renale excretie van cytotoxische geneesmiddelen verminderen en hun myelosuppressief effect versterken.

Salicylaten

Hydrochloorthiazide kan het toxisch effect op het centraal zenuwstelsel van een hoge dosis salicylaten versterken

Methyldopa

Er bestaan geïsoleerde rapporten over hemolytische anemie optredend bij gelijktijdig gebruik van hydrochloorthiazide en methyldopa.

Cyclosporine

Gelijktijdige behandeling met cyclosporine kan het risico op hyperuricemie en jicht-achtige complicaties doen toenemen.

Tetracyclines

Gelijktijdig gebruik van tetracyclines met thiazide diuretica verhoogt het risico op een door tetracycline geïnduceerde toename van ureum.

Deze interactie is waarschijnlijk niet van toepassing voor doxycycline.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Rekening houdende met de effecten op de zwangerschap, van elk van de componenten van dit combinatiegeneesmiddel, wordt het gebruik van Olmesartan medoxomil/HCT CF niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Het gebruik van Olmesartan medoxomil/HCT CF is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Olmesartan medoxomil

Het gebruik van angiotensine II receptor antagonisten wordt niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Het gebruik van angiotensine II receptor antagonisten is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-02	Authorisation	Case manager: NB	Rev. 6.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/12,5 mg , filmomhulde tabletten;	DE/H/6075/003-004 RVG 117469	
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/25 mg , filmomhulde tabletten;	RVG 117470	
Olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 12 van 26

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar het risico van teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename in het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico met angiotensine II receptor antagonist kan het risico vergelijkbaar zijn bij deze klasse van geneesmiddelen. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een andere anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de angiotensine II receptor antagonist therapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met angiotensine II receptor antagonist onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie.

Het is bekend dat blootstelling aan angiotensine II receptor antagonist gedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydrannie, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie rubriek 5.3 “Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek”).

Als blootstelling vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Pasgeborenen van wie de moeder angiotensine II receptor antagonist hebben gebruikt dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie ook rubrieken 4.3 en 4.4).

Hydrochloorthiazide

Er is slechts beperkte ervaring met het gebruik van hydrochloorthiazide tijdens zwangerschap, met name in het eerste trimester. Experimenteel onderzoek bij dieren is niet toereikend.

Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van de farmacologische werkzaamheid van hydrochloorthiazide kan het gebruik hiervan tijdens het tweede en derde trimester de foetoplacentaire perfusie verstoren en leiden tot foetale en neonatale effecten zoals icterus, verstoring van de elektrolytenbalans en trombocytopenie.

Hydrochloorthiazide dient niet te worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie, omdat dit het risico op verminderd plasmavolume en placentaire hypoperfusie oplevert, terwijl het geen positieve invloed op het ziektebeeld heeft.

Hydrochloorthiazide dient niet te worden gebruikt voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen, behalve in het zeldzame geval dat er geen andere behandeling mogelijk is.

Borstvoeding

Olmesartan medoxomil

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van Olmesartan medoxomil/HCT CF tijdens het geven van borstvoeding, wordt Olmesartanmedoxomil/HCT CF niet aanbevolen en genieten alternatieve behandelingen met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens borstvoeding de voorkeur, met name wanneer het gaat om het voeden van pasgeborenen of vroeggeborenen.

Hydrochloorthiazide

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-02	Authorisation	Case manager: NB	Rev. 6.0	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/12,5 mg , filmomhulde tabletten;	DE/H/6075/003-004 RVG 117469	
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/25 mg , filmomhulde tabletten;	RVG 117470	
Olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 13 van 26

Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Thiaziden in hoge dosis die een intense diurese geven kunnen de melkafgifte verhinderen. Het gebruik van Olmesartan medoxomil/HCT CF tijdens de borstvoeding wordt niet aangeraden. Als Olmesartan medoxomil/HCT CF gebruikt wordt tijdens de borstvoeding, moet de dosis zo laag mogelijk gehouden worden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Olmesartan medoxomil/HCT CF heeft een geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid of vermoeidheid kunnen soms voorkomen bij bloeddrukverlagende therapie, welke het reactievermogen kunnen beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

De meest frequent gemelde bijwerkingen tijdens een olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide behandeling waren hoofdpijn (2,9%), duizeligheid (1,9%) en vermoeidheid (1,0%).

Hydrochloorthiazide kan een volumedepletie veroorzaken of verergeren, wat kan leiden tot een verstoring van de elektrolytenbalans (zie rubriek 4.4).

Het veiligheidsprofiel van Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/12,5 mg en 40/25 mg werd in klinische studies onderzocht bij 3709 patiënten die olmesartan in combinatie met hydrochloorthiazide ontvingen.

Andere bijwerkingen die gerapporteerd werden met de vaste dosis combinatie van olmesartan medoxomil en hydrochloorthiazide in de lagere dosis 20/12,5 mg en 20/25 mg kunnen ook bijwerkingen zijn voor Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/12,5 mg en 40/25 mg.

In onderstaande tabel staan de bijwerkingen die waargenomen werden tijdens de klinische onderzoeken, de veiligheidsonderzoeken na registratie en de spontane bijwerkingen tijdens de behandeling met olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide, alsook de bijwerkingen die bekend zijn uit het veiligheidsprofiel van elk van de individuele componenten olmesartan medoxomil en hydrochloorthiazide.

De volgende terminologie wordt gebruikt om de frequentie van de bijwerkingen weer te geven: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $<1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA Systeem Orgaan klasse	Bijwerking	Frequentie		
		Olmesartan/HCT	Olmesartan	HCT
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	sialadenitis			zelden

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-02	Authorisation	Case manager: NB	Rev. 6.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/12,5 mg , filmomhulde tabletten;	DE/H/6075/003-004 RVG 117469	
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/25 mg , filmomhulde tabletten;	RVG 117470	
Olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 14 van 26

<i>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</i>	Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)			Niet bekend
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	aplastische anemie			zelden
	beenmergdepressie			zelden
	hemolytische anemie,			zelden
	leukopenie			zelden
	neutropenie/agranulocytose			zelden
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	trombocytopenie		soms	zelden
	anafylactische aandoeningen		soms	soms
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	anorexia			soms
	glucosurie			vaak
	hypercalciëmie			vaak
	hypercholesterolemie	soms		zeer vaak
	hyperglycemie			vaak
	hyperkaliëmie		zelden	
	hypertriglyceridemie	soms	vaak	zeer vaak
	hyperuricemie	soms	vaak	zeer vaak
	hypochloriëmie			vaak
	hypochloremische alkalose			zeer zelden
	hypokaliëmie			vaak
	hypomagnesiëmie			vaak
<i>Psychische stoornissen</i>	hyponatriëmie			vaak
	hyperamylasemie			vaak
	apathie			zelden
	depressie			zelden
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	rusteloosheid			zelden
	slaapstoornissen			zelden
	verwardheid			vaak
	convulsies			zelden
	bewustzijnsstoringsen (zoals bewusteloosheid)	zelden		
	duizeligheid/licht gevoel in het hoofd	vaak	vaak	vaak
	hoofdpijn	vaak	vaak	zelden
	verlies van eetlust			soms
	paresthesieën			zelden
posturale duizeligheid	soms			
<i>Oogaandoeningen</i>	slaperigheid	soms		
	syncope	soms		
	verminderde traanvorming			zelden
	tijdelijk wazig zicht			zelden
	verslechtering van bestaande myopie			soms
	acute myopenie, acuut gesloten hoek glaucoma, choroïdale effusie			Niet bekend
	xanthopsie			zelden

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-02	Authorisation	Case manager: NB	Rev. 6.0	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/12,5 mg , filmomhulde tabletten;	DE/H/6075/003-004 RVG 117469	
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/25 mg , filmomhulde tabletten;	RVG 117470	
Olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 15 van 26

<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>	vertigo	soms	soms	zelden
<i>Hartaandoeningen</i>	angina pectoris		soms	
	hartritmestoornissen			zelden
	palpitaties	soms		
<i>Bloedvataandoeningen</i>	embolie			zelden
	hypotensie	soms	zelden	
	necrotische angiitis (vasculitis, cutane vasculitis)			zelden
	orthostatische hypotensie	soms		soms
	trombose			zelden
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum aandoeningen</i>	bronchitis		vaak	
	hoesten	soms	vaak	
	dyspnoe			zelden
	interstitiële pneumonie			zelden
	faryngitis		vaak	
	longoedeem			zelden
	ademnood			soms
	'acute respiratory distress'-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)			zeer zelden
	rhinitis		vaak	
<i>Maagdarmstelsel-aandoeningen</i>	buikpijn	soms	vaak	vaak
	constipatie			vaak
	diarree	soms	vaak	vaak
	dyspepsie	soms	vaak	
	maagirritatie			vaak
	gastro-enteritis		vaak	
	meteorisme			vaak
	misselijkheid	soms	vaak	vaak
	pancreatitis			zelden
	paralytische ileus			zeer zelden
	braken	soms	soms	vaak
Spruw-achtige enteropathie (zie rubriek 4.4)		Zeer zelden		
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	acute cholecystitis			zelden
	geelzucht (intrahepatische cholestatische icterus)			zelden
	Auto-immuunhepatitis*		Niet bekend	
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	allergisch dermatitis		soms	
	anafylactische huidreacties			zelden
	angioneurotisch oedeem	zelden	zelden	
	cutane lupus erythematosus-achtige reacties			zelden
	eczeem	soms		
	erytheem			soms
	exantheem		soms	
	fotosensibiliteitsreacties			soms
pruritus		soms	soms	

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-02	Authorisation	Case manager: NB	Rev. 6.0	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/12,5 mg , filmomhulde tabletten;	DE/H/6075/003-004 RVG 117469	
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/25 mg , filmomhulde tabletten;	RVG 117470	
Olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 16 van 26

	purpura			soms
	rash	soms	soms	soms
	reactivatie van cutaan lupus erythematosus			zelden
	toxische epidermale necrolyse			zelden
	urticaria	zelden	soms	soms
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	artralgie	soms		
	artritis		vaak	
	rugpijn	soms	vaak	
	spierspasmen	soms	zelden	
	spierzwakte			zelden
	myalgie	soms	soms	
	pijn in de ledematen	soms		
	parese			zelden
	skeletpijn		vaak	
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	acuut nierfalen	zelden	zelden	
	hematurie	soms	vaak	
	interstitiële nefritis			zelden
	nierinsufficiëntie		zelden	
	verstoorde nierfunctie			zelden
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>	erectiestoornissen	soms		soms
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	asthenie	vaak	soms	
	borstpijn	vaak	vaak	
	gezichtsoedeem		soms	
	vermoeidheid	vaak	vaak	
	koorts			zelden
	griepachtige symptomen		vaak	
	lethargie		zelden	
	malaise	zelden	soms	
	pijn		vaak	
	perifeer oedeem	vaak	vaak	
zwakte	soms			
<i>Onderzoeken</i>	alanine aminotransferase verhoogd	soms		
	aspartaat aminotransferase verhoogd	soms		
	serumcalcium verhoogd	soms		
	serum creatinine verhoogd	soms	zelden	vaak
	serum creatine fosfokinase verhoogd		vaak	
	serumglucose verhoogd	soms		
	hematocrietwaarden gedaald	zelden		
	hemoglobinewaarden gedaald	zelden		
	serumlipiden verhoogd	soms		
	serumkalium verlaagd	soms		
	serumkalium verhoogd	soms		
	serumureum verhoogd	soms	vaak	vaak
	serumureumstikstof verhoogd	zelden		
	serumurinezuur, verhoogd	zelden		
gamma glutamyl transferase verhoogd	soms			

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-02	Authorisation	Case manager: NB	Rev. 6.0	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/12,5 mg , filmomhulde tabletten;	DE/H/6075/003-004 RVG 117469	
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/25 mg , filmomhulde tabletten;	RVG 117470	
Olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 17 van 26

	stijging van de lever-enzymen		vaak	
--	-------------------------------	--	------	--

* Na het in de handel brengen zijn gevallen gemeld van auto-immuunhepatitis met een latentie van enkele maanden tot jaren, die reversibel waren na de stopzetting van olmesartan.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Rhabdomyolyse werd in enkele alleenstaande gevallen gemeld bij gelijktijdige inname van angiotensine-II- receptorblokkers.

Niet-melanome huidkanker: Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen (zie ook rubriek 4.4 en 5.1).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de effecten of behandeling van een overdosering van olmesartan/hydrochloorthiazide. De patiënt moet nauwgezet bewaakt worden en de behandeling moet symptomatisch en ondersteunend zijn. De behandeling hangt af van de tijd sinds de inname en van de ernst van de symptomen. Mogelijke behandelingen zijn het doen braken van de patiënt en/of een maagspoeling. Actieve kool kan nuttig zijn bij de behandeling van een overdosis. Serumelektrolyten en -creatinine moet regelmatig gecontroleerd worden. In geval van hypotensie dient de patiënt in achteroverliggende positie gebracht te worden en zout- en volumesuppletie dient snel toegediend te worden.

De meest waarschijnlijke effecten van overdosering met olmesartan medoxomil zijn hypotensie en tachycardie; een bradycardie kan ook optreden. Een overdosering met hydrochloorthiazide gaat gepaard met een verlies aan elektrolyten (hypokaliëmie, hypochloriëmie) en dehydratie ten gevolge van de excessieve diurese. De meest voorkomende symptomen van een overdosering zijn misselijkheid en slaperigheid. Hypokaliëmie kan aanleiding geven tot spierspasme en/of hartritmestoornissen geassocieerd met gelijktijdig gebruik van digitalisglycosiden of bepaalde anti-arrhythmica benadrukken.

Er is geen informatie beschikbaar over de dialyseerbaarheid van olmesartan of hydrochloorthiazide.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Angiotensine II antagonisten en diuretica, ATC-code: C09D A08

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-02	Authorisation	Case manager: NB	Rev. 6.0	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/12,5 mg , filmomhulde tabletten;	DE/H/6075/003-004 RVG 117469	
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/25 mg , filmomhulde tabletten;	RVG 117470	
Olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 18 van 26

Werkingsmechanisme / farmacodynamische effecten

Olmesartan medoxomil/HCT CF is een geneesmiddel samengesteld uit een angiotensine II receptor antagonist, olmesartan medoxomil, en een thiazide diureticum, hydrochloorthiazide. De combinatie van deze twee geneesmiddelen heeft een complementair antihypertensief effect waardoor de bloeddruk meer verlaagd wordt dan waartoe elk van deze stoffen op zichzelf toe in staat is.

Een eenmaaldaagse dosering Olmesartan medoxomil/HCT CF zorgt voor een effectieve en gelijkmatige verlaging van de bloeddruk gedurende 24 uur.

Olmesartan medoxomil is een oraal toegediende, actieve, selectieve angiotensine II receptor (type AT1) antagonist. Angiotensine II is het primair vaso-actief hormoon van het renine-angiotensine-aldosteron systeem en speelt een significante rol in de pathofysiologie van hypertensie. De effecten van angiotensine II zijn: vasoconstrictie, stimulatie van de synthese en afgifte van aldosteron, stimulatie van het hart en natriumreabsorptie in de nier. Olmesartan blokkeert de vasoconstrictie en de aldosteron secretie door angiotensine II door zijn verbinding met de AT1-receptor in de weefsels te blokkeren, waaronder het vasculaire gladde spierweefsel en de bijnier. De werking van olmesartan hangt niet af van de bron of de synthese-route van het angiotensine II. Het selectieve antagonisme van de angiotensine II (AT1) receptoren door olmesartan resulteert in een verhoging van de plasmareninespiegels en angiotensine I en II concentraties en enige daling van de plasma-aldosteron concentratie.

Bij hypertensie veroorzaakt olmesartan medoxomil een dosisafhankelijke, langdurige verlaging van de arteriële bloeddruk. Er is geen bewijs van hypotensie na de eerste dosering, van tachyfylixie tijdens langdurig behandelen of van een rebound-hypertensie wanneer de behandeling plots gestopt wordt.

Een eenmaaldaagse dosering van olmesartan medoxomil geeft effectieve en gelijkmatige daling van de bloeddruk gedurende 24 uur. Een eenmaaldaagse dosering geeft soortgelijke dalingen van de bloeddruk als een dosering van tweemaal daags bij dezelfde totale dagelijkse dosis.

Bij een continue behandeling wordt 8 weken na de aanvang van de therapie een maximale bloeddrukverlaging bereikt, hoewel een aanzienlijk deel van het bloeddrukverlagend effect al na 2 weken behandeling wordt waargenomen.

Het effect van olmesartan medoxomil op de mortaliteit en morbiditeit is nog niet bekend.

De Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) studie bij 4447 patiënten met type 2 diabetes, normo-albuminurie en ten minste één additionele cardiovasculaire risicofactor, onderzocht of een behandeling met olmesartan het ontstaan van microalbuminurie kon vertragen. Gedurende de mediaan opvolgingsperiode van 3.2 jaar, kregen de patiënten ofwel olmesartan of placebo samen met andere antihypertensiva, ACE inhibitoren en ARB's uitgezonderd. Op het primaire eindpunt, kon de studie een significante vermindering van het risico aantonen voor het ontstaan van microalbuminurie ten voordele van olmesartan. Na correctie voor de BD verschillen, was deze vermindering echter niet langer statistisch significant. 8.2% (178 op 2160) van de patiënten in de olmesartan groep en 9.8% (210 op 2139) in de placebo groep ontwikkelden microalbuminurie. Wat de secundaire eindpunten betreft, kwamen cardiovasculaire aandoeningen voor in 96 patiënten (4.3%) met olmesartan en 94 patiënten (4.2%) met placebo. De incidentie van de cardiovasculaire

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-02	Authorisation	Case manager: NB	Rev. 6.0	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/12,5 mg , filmomhulde tabletten;	DE/H/6075/003-004 RVG 117469	
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/25 mg , filmomhulde tabletten;	RVG 117470	
Olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 19 van 26

mortaliteit was hoger met olmesartan in vergelijking tot de placebo behandeling (15 patiënten (0.7%) versus 3 patiënten (0.1%)), dit ondanks vergelijkbare ratio's voor niet-fatale beroerte (14 patiënten (0.6%) versus 8 patiënten (0.4%)), niet-fataal myocard infarct (17 patiënten (0.8%) versus 26 patiënten (1.2%)) en niet-cardiovasculaire mortaliteit (11 patiënten (0.5%) versus 12 patiënten (0.5%)). De algemene mortaliteit met olmesartan was numeriek verhoogd (26 patiënten (1.2%) versus 15 patiënten (0.7%)), wat vooral het gevolg was van het hoger aantal fatale cardiovasculaire aandoeningen.

Het Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial (ORIENT) onderzocht het effect van olmesartan op de renale en cardiovasculaire bevindingen bij 577 gerandomiseerde Japanse en Chinese type 2 diabetes patiënten met progressieve nefropathie. Tijdens de mediaan opvolgingsperiode van 3.1 jaar, kregen patiënten ofwel olmesartan ofwel placebo samen met andere antihypertensiva waaronder ACE inhibitoren.

Het primair meervoudige eindpunt (tijd tot de eerste verdubbeling van het serumcreatinine, eindstadium renale aandoening, overlijden door alle oorzaken) kwam voor bij 116 patiënten in de olmesartan groep (41.1%) en 129 patiënten in de placebo groep (45.4%) (HR 0.97 (95% CI 0.75 tot 1.24); p=0.791). Het secundair meervoudige cardiovasculair eindpunt kwam voor bij 40 met olmesartan behandelde patiënten (14.2%) en 53 placebo behandelde patiënten (18.7%). Dit meervoudig cardiovasculair eindpunt omvatte cardiovasculair overlijden bij 10 (3.5%) patiënten die olmesartan kregen versus 3 (1.1%) patiënten die een placebo kregen, algemene mortaliteit 19 (6.7%) versus 20 (7.0%), niet-fatale beroerte 8 (2.8%) versus 11 (3.9%) en niet-fataal myocardinfarct 3 (1.1%) versus 7 (2.5%), respectievelijk.

Hydrochloorthiazide is een thiazide diureticum. Het antihypertensieve mechanisme van thiazide diuretica is nog niet volledig bekend. Thiazide diurectica hebben een directe invloed op de elektrolytenreabsorptie in de niertubuli, waardoor de uitscheiding van natrium en chloride verhoogd wordt in nagenoeg vergelijkbare hoeveelheden.

Door de diuretische werking van hydrochloorthiazide vermindert het plasmavolume, verhoogt de plasma-renine activiteit en verhoogt de aldosteron secretie. Daardoor stijgt het verlies aan kalium en bicarbonaat via de urine en daalt het serumkalium. De renine-aldosteron koppeling wordt geregeld door angiotensine II. Het toevoegen van een angiotensine II receptor antagonist neigt daardoor het kaliumverlies door thiazidediuretica om te keren. Het diuretisch effect wordt na 2 uur merkbaar en een maximale diuretische activiteit wordt 4 uur na inname van hydrochloorthiazide bereikt en de werking houdt 6 tot 12 uur aan.

Epidemiologische studies hebben aangetoond dat een langdurige behandeling met hydrochloorthiazide monotherapie het risico op cardiovasculaire mortaliteit of morbiditeit doet dalen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De combinatie van olmesartan medoxomil en hydrochloorthiazide geeft een additieve daling van de bloeddruk die doorgaans toeneemt met de dosis van elk van de componenten.

In gepoolde placebo-gecontroleerde studies werd, na correctie van de placebo-waarden, een systolisch/diastolische bloeddrukdaling waargenomen van 12/7 mmHg en 16/9 mmHg na toediening van respectievelijk 20mg/12,5 mg en 20mg/25 mg olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-02	Authorisation	Case manager: NB	Rev. 6.0	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/12,5 mg , filmomhulde tabletten;	DE/H/6075/003-004 RVG 117469	
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/25 mg , filmomhulde tabletten;	RVG 117470	
Olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 20 van 26

Wanneer aan patiënten bij wie de bloeddruk onvoldoende gecontroleerd is door olmesartan medoxomil 20 mg in monotherapie, 12,5 mg respectievelijk 25 mg hydrochloorthiazide toegevoegd werd, werd bij een 24-uur ambulante systolische / diastolische bloeddrukmeting een bijkomende bloeddrukdaling vastgesteld van 7/5 mmHg respectievelijk 12/7 mmHg in vergelijking met de olmesartan medoxomil monotherapie baseline-gegevens. Wanneer de additionele gemiddelde systolische/diastolische bloeddruk dalingen op een conventionele manier werden gemeten, bedroegen de gemeten waarden 11/10 mmHg respectievelijk 16/11 mmHg op het eind van het doseringsinterval ten opzichte van de baseline-waarden.

De werkzaamheid van de combinatie olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide bleef gehandhaafd gedurende een langetermijnbehandeling (1 jaar). Het stopzetten van de olmesartan medoxomil therapie, al dan niet met een gelijktijdige hydrochloorthiazide therapie, gaf geen aanleiding tot “rebound” hypertensie.

De vaste dosis combinatie van olmesartan medoxomil en hydrochloorthiazide 40 mg/12,5 mg en 40 mg/25 mg werden onderzocht in drie klinische studies waar 1482 hypertensiepatiënten aan deelnamen.

Een dubbelblinde studie bij essentiële hypertensie onderzocht de effectiviteit van Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/12,5 mg combinatietherapie in vergelijking tot de olmesartan medoxomil 40 mg monotherapie. De gemiddelde diastolische bloeddruk (in zitpositie) werd als primaire effectiviteit parameter gehanteerd.

De systolische/diastolische bloeddruk was gedaald met -31,9/-18,9 mmHg in de combinatiegroep en met -26,5/-15,8 mmHg in de monotherapiegroep ($p < 0,0001$) na 8 weken behandeling.

In de tweede fase van deze dubbelblinde niet gecontroleerde studie, resulteerde een op-titratie van de “non-responders” op olmesartan medoxomil monotherapie 40 mg naar olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide 40 mg/12,5 mg alsook van olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide 40 mg/12,5 mg naar olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide 40 mg/25 mg in een verdere relevante daling van de systolische/diastolische bloeddruk. Hierdoor werd aangetoond dat optitratie klinisch relevant is om een verdere daling van de bloeddruk te realiseren. Een tweede dubbelblind, gerandomiseerde en placebogecontroleerde studie onderzocht de effectiviteit van het toevoegen van hydrochloorthiazide aan patiënten waarvan de bloeddruk, na 8 weken therapie met olmesartan medoxomil 40 mg, onvoldoende onder controle was. De patiënten vervolgden hun olmesartan medoxomil 40 mg therapie of hydrochloorthiazide 12,5 mg, respectievelijk 25 mg werd toegevoegd voor een periode van 8 weken. Een vierde groep werd gerandomiseerd en kreeg olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide 20 mg/12,5 mg.

Het toevoegen van hydrochloorthiazide 12,5 mg of 25 mg resulteerde in een verdere daling van de systolische/diastolische bloeddruk met 5,2/3,4 mmHg ($p < 0,0001$) en respectievelijk 7,4/5,3 mmHg ($p < 0,0001$) in vergelijking tot olmesartan medoxomil 40 mg monotherapie.

Het statistisch significante verschil in de reductie van de systolische bloeddruk tussen patiënten die olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide 20 mg/12,5 mg in vergelijking tot patiënten die olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide 40 mg/12,5 mg ontvingen bedraagt -2,6 mmHg en is in het voordeel van de hogere dosis ($p = 0,0255$). Het verschil in de diastolische bloeddruk bedroeg 0,9 mmHg. Ambulante bloeddrukmetingen gebaseerd op de gemiddelde schommelingen tijdens een 24-

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-02	Authorisation	Case manager: NB	Rev. 6.0	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/12,5 mg , filmomhulde tabletten;	DE/H/6075/003-004 RVG 117469	
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/25 mg , filmomhulde tabletten;	RVG 117470	
Olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 21 van 26

uurs meting overdag en 's nachts voor de diastolische en systolische bloeddruk bevestigden de conventioneel gemeten bloeddrukwaarden.

Nog een dubbelblind, gerandomiseerde studie vergeleek de effectiviteit van een combinatietherapie met olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide 20 mg/25 mg met olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide 40 mg/25 mg bij patiënten van wie de bloeddruk onvoldoende onder controle was na 8 weken behandelen met olmesartan medoxomil 40 mg. Na 8 weken van combinatietherapie, was de systolische/diastolische bloeddruk significant gereduceerd in vergelijking met de baseline met 17,1/10,5 mmHg in de olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide 20 mg/25 mg groep en 17,4/11,2 mmHg in de olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide 40 mg/25 mg groep. Het verschil tussen beide behandelde groepen was niet statistisch significant wanneer de bloeddruk conventioneel gemeten werd. Dit kan verklaard worden door het gekende “flat-dose” respons effect bij angiotensine II receptor antagonist zoals olmesartan medoxomil.

Een klinisch belangrijk en statistisch significant verschil ten voordele van olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide 40 mg/25 mg in vergelijking tot olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide HCTZ 20 mg/25 mg werd vastgesteld tijdens een 24-uurs ambulante meting bij dag en bij nacht voor de diastolische en systolische bloeddruk.

Het antihypertensieve effect van olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide was vergelijkbaar ongeacht de leeftijd, het geslacht of de diabetes status.

Overige informatie

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) en VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie. In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten. Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-02	Authorisation	Case manager: NB	Rev. 6.0	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/12,5 mg , filmomhulde tabletten;	DE/H/6075/003-004 RVG 117469	
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/25 mg , filmomhulde tabletten;	RVG 117470	
Olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 22 van 26

Niet-melanome huidkanker: Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen. Eén onderzoek omvatte een populatie die bestond uit 71 533 gevallen van BCC en 8629 gevallen van SCC die werden gekoppeld aan respectievelijk 1 430 833 en 172 462 populatiecontroles. Een hoog gebruik van HCTZ ($\geq 50\ 000$ mg cumulatief) werd in verband gebracht met een aangepaste AR van 1,29 (95% BI: 1,23-1,35) voor BCC en 3,98 (95% BI: 3,68-4,31) voor SCC. Er werd voor zowel BCC als SCC een duidelijk cumulatief dosisafhankelijk verband waargenomen. Een ander onderzoek wees op een mogelijk verband tussen lipkanker (SCC) en blootstelling aan HCTZ: 633 gevallen van lipkanker werden gekoppeld aan 63 067 populatiecontroles met behulp van een risicogestuurde bemonsteringsstrategie. Er werd een cumulatief dosisafhankelijk verband aangetoond met een aangepaste AR van 2,1 (95% BI: 1,7-2,6) stijgend tot AR 3,9 (3,0-4,9) voor hoog gebruik (~25 000 mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis (~100 000 mg) (zie ook rubriek 4.4).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

Olmesartan medoxomil

Olmesartan medoxomil is een pro-drug. Tijdens de absorptie uit het maagdarmkanaal wordt het snel door esterasen uit de darmmucosa en in het portale bloed omgezet in olmesartan, de farmacologisch actieve metabooliet. Er is geen intact olmesartan medoxomil of een intacte zijketen medoxomil gedetecteerd in het plasma of in de excreta. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van olmesartan uit een tabletformulering was 25,6%.

De gemiddelde piekplasmaconcentratie (C_{max}) van olmesartan wordt bereikt binnen de 2 uur die volgen op een orale inname van olmesartan medoxomil. De olmesartan plasmaconcentraties stijgen ongeveer lineair bij toenemende enkelvoudige orale doseringen tot zo'n 80 mg.

Voedsel heeft een minimaal effect op de biologische beschikbaarheid van olmesartan. Daarom kan olmesartan medoxomil zowel met als zonder voedsel worden ingenomen.

Er zijn geen klinisch relevante geslachtsafhankelijke verschillen in de farmacokinetiek van olmesartan waargenomen.

Olmesartan bindt sterk aan de plasmaproteïnen (99,7%), maar het potentieel voor klinisch significante eiwitbindingverdringingsinteracties tussen olmesartan en andere gelijktijdig toegediende, sterk eiwitgebonden geneesmiddelen is laag (wat bevestigd wordt door het ontbreken van een klinisch significante interactie tussen olmesartan medoxomil en warfarine). De binding van olmesartan aan bloedcellen is te verwaarlozen. Het gemiddelde verdelingsvolume na intraveneuze dosering is laag (16-29 liter).

Hydrochloorthiazide

De gemiddelde tijd om de maximale plasmaconcentratie aan hydrochloorthiazide te bereiken bedraagt 1,5 tot 2 uur na orale inname van olmesartan medoxomil / hydrochloorthiazide combinatiepreparaat. Hydrochloorthiazide is voor 68% gebonden aan de plasma-eiwitten en het schijnbaar distributievolume bedraagt 0,83 – 1,14 liter/kg.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-02	Authorisation	Case manager: NB	Rev. 6.0	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/12,5 mg , filmomhulde tabletten;	DE/H/6075/003-004 RVG 117469	
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/25 mg , filmomhulde tabletten;	RVG 117470	
Olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 23 van 26

Biotransformatie en eliminatie

Olmesartan medoxomil

De totale plasmaklaring was 1,3 liter/uur (CV, 19%) en was relatief langzaam vergeleken met de hepatische bloedstroom (ca. 90 liter/uur). Na een enkele orale dosering ¹⁴C-gemerkt olmesartan medoxomil, werd 10-16% van de toegediende radioactiviteit in de urine uitgescheiden (de overgrote meerderheid binnen 24 uur na toediening van de dosis) en de rest in de faeces. Op basis van de systemische beschikbaarheid van 25,6% kan worden berekend dat geabsorbeerd olmesartan geklaard wordt door zowel excretie via de nieren (ca. 40%) als hepato-biliaire excretie (ca. 60%). Alle radioactiviteit werd geïdentificeerd als olmesartan. Geen andere significante metaboliet werd gevonden. De enterohepatische recyclage van olmesartan is minimaal. Omdat een groot deel van olmesartan via de galwegen wordt uitgescheiden, is de toepassing ervan bij patiënten met een galwegobstructie gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).

De terminale eliminatiehalfwaardetijd varieerde tussen de 10 en 15 uur na herhaalde orale toediening. De steady state werd na de eerste paar toedieningen bereikt en er was geen verdere accumulatie na 14 dagen van herhaald doseren. De renale klaring was circa 0,5-0,7 liter per uur en deze was dosisonafhankelijk.

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide wordt niet gemetaboliseerd in het menselijk lichaam en wordt nagenoeg volledig als onveranderd actief produkt uitgescheiden in de urine. Binnen 48 uur na inname wordt ongeveer 60% van de oraal toegediende dosis als onveranderd actief geneesmiddel geëlimineerd. De renale klaring bedraagt 250-300 ml/min. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van hydrochloorthiazide is 10 tot 15 uur.

Olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide

De systemische beschikbaarheid van hydrochloorthiazide wordt met ongeveer 20% verminderd wanneer het samen met olmesartan medoxomil wordt toegediend. Deze geringe daling heeft geen klinische relevantie. De kinetiek van olmesartan is onveranderd indien het samen met hydrochloorthiazide wordt toegediend.

Farmacokinetische eigenschappen bij speciale populaties

Bejaarden (65 jaar en ouder)

Bij hypertensieve patiënten nam de AUC in steady state toe met ca. 35% bij bejaarden (65-75 jaar) en met ca. 44% bij hoogbejaarde mensen (≥ 75 jaar), vergeleken met de jongere leeftijdsgroep (zie rubriek 4.2).

Beperkte data suggereren dat de systemische klaring van hydrochloorthiazide verminderd is bij zowel gezonde als hypertensieve bejaarde mensen, vergeleken met jonge, gezonde vrijwilligers.

Nierinsufficiëntie:

Bij patiënten met nierinsufficiëntie nam de AUC bij steady state toe met 62%, 82% en 179% bij patiënten met respectievelijk lichte, matige en ernstige nierinsufficiëntie vergeleken met gezonde personen uit de controlegroep (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.4).

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-02	Authorisation	Case manager: NB	Rev. 6.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/12,5 mg , filmomhulde tabletten;	DE/H/6075/003-004 RVG 117469	
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/25 mg , filmomhulde tabletten;	RVG 117470	
Olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 24 van 26

De maximale dosis bij patiënten met een lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-60 ml/min) bedraagt 20 mg olmesartan medoxomil eenmaal daags. Het gebruik van olmesartan medoxomil bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) wordt niet aangeraden.

De halfwaardetijd van hydrochloorthiazide is verlengd bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie:

Na een enkelvoudige orale toediening waren de AUC-waarden van olmesartan respectievelijk 6% en 65% hoger bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie vergeleken met gezonde personen uit de controlegroep. Het ongebonden deel van olmesartan 2 uur na inname bij gezonde personen, patiënten met lichte en matige leverinsufficiëntie was respectievelijk 0,26%, 0,34% en 0,41%. Na herhaalde toediening waren de gemiddelde AUC-waarden van olmesartan 65% hoger bij patiënten met matige leverinsufficiëntie vergeleken met gezonde personen uit de controlegroep. De gemiddelde Cmax-waarden voor olmesartan bij de patiënten met leverinsufficiëntie en gezonde personen waren gelijk.

Bij patiënten met een matige leverinsufficiëntie, wordt aangeraden de therapie te starten met 10 mg olmesartan medoxomil per dag en de maximale dosis mag niet meer zijn dan 20 mg éénmaal daags. Olmesartan medoxomil is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2, 4.3 en 4.4).

Leverinsufficiëntie beïnvloedt de farmacokinetiek van hydrochloorthiazide niet significant.

Geneesmiddelen interacties

Galzuur afscheidende component colesevelam:

Bij gelijktijdige toediening van 40 mg olmesartan medoxomil en 3750 mg colesevelamhydrochloride aan gezonde personen leidt dit tot 28% reductie van de Cmax en 39% reductie van de AUC voor olmesartan. Het effect was minder uitgesproken, 4% en 15% reductie van de Cmax en AUC respectievelijk, wanneer olmesartan medoxomil toegediend werd 4 uur voor colesevelam hydrochloride. De eliminatie half waarde tijd van olmesartan werd gereduceerd met 50 – 52% onafhankelijk of dit samen of 4 uur voor colesevelam hydrochloride werd ingenomen. (zie rubriek 4.5).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De mogelijke toxiciteit van het combinatiepreparaat olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide werd gedurende 6 maanden onderzocht in een herhaalde orale dosis toxiciteitsstudie bij ratten en honden.

Zoals voor elk van de individuele componenten en ook bij de andere geneesmiddelen uit deze klasse is de nier het belangrijkste toxicologisch doelorgaan van de combinatietherapie. De combinatie van olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide veroorzaakte functionele veranderingen van de nier (toename van het ureumstikstof en creatinine in het bloed). Hoge doseringen veroorzaakten tubulaire degeneratie en regeneratie in de nieren van ratten en honden, dit waarschijnlijk door een verandering van de renale hemodynamiek (verminderde nierperfusie als gevolg van de hypotensie met tubulaire hypoxie en tubulaire celdegeneratie tot gevolg). De combinatie van olmesartan

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-02	Authorisation	Case manager: NB	Rev. 6.0	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/12,5 mg , filmomhulde tabletten;	DE/H/6075/003-004 RVG 117469	
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/25 mg , filmomhulde tabletten;	RVG 117470	
Olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 25 van 26

medoxomil/hydrochloorthiazide veroorzaakte bij ratten een daling van de rode bloedcel parameters (erythrocyten, hemoglobine en hematocriet) alsook een afname van het gewicht van het hart.

Deze effecten werden ook waargenomen bij andere AT1 receptor antagonisten en ACE-remmers. Ze lijken veroorzaakt te worden door de farmacologische werking van hoge doses olmesartan medoxomil, maar lijken geen klinische relevantie te hebben binnen de voor de mens aanbevolen therapeutische doseringen.

Genotoxiciteitsstudies, die gebruik maken van de combinatie olmesartan medoxomil en hydrochloorthiazide alsmede van beide individuele componenten, hebben geen klinisch relevante genotoxiciteit aangetoond.

De mogelijke carcinogeniciteit van de combinatie olmesartan medoxomil en hydrochloorthiazide werd niet onderzocht, daar tijdens klinische studies voor geen van beide individuele componenten een carcinogeen vermogen aangetoond werd.

Er was geen bewijs van teratogeniciteit bij muizen en ratten die met het olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide combinatiepreparaat behandeld werden. Zoals verwacht bij deze klasse van producten werd foetotoxiciteit vastgesteld bij ratten: het gewicht van de foetus daalt significant wanneer het moederdier tijdens de draagtijd behandeld wordt met het combinatiepreparaat. (zie rubrieken 4.3, 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Crospovidon
Silica, colloidaal watervrij
Magnesiumstearaat

Tabletomhulling

Hypromellose
Lactosemonohydraat
Polyethyleenglycol
Titaniumdioxide (E171)
IJzer (III) oxide geel (E172)
IJzer (III) oxide rood (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-02	Authorisation	Case manager: NB	Rev. 6.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/12,5 mg , filmomhulde tabletten;	DE/H/6075/003-004 RVG 117469	
Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/25 mg , filmomhulde tabletten;	RVG 117470	
Olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 26 van 26

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Olmesartan medoxomil/HCT CF 40 mg/12.5 mg, filmomhulde tabletten:
Blisterverpakkingen van oPA-Alu-PVC folie geseald met een aluminium folie met 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 156, 168 filmomhulde tabletten.

Olmesartan medoxomil/HCT CF 40 mg/25 mg, filmomhulde tabletten:
Blisterverpakkingen van oPA-Alu-PVC folie geseald met een aluminium folie met 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 156, 168 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Centrafarm B.V.
Van de Reijtstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 117469: Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/12,5 mg, filmomhulde tabletten
RVG 117470: Olmesartan medoxomil/HCT CF 40/25 mg, filmomhulde tabletten

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/ VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 november 2016
Datum van hernieuwing van de vergunning: 22 augustus 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 2 maart 2022

Department of Regulatory Affairs	Date: 2022-02	Authorisation	Case manager: NB	Rev. 6.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	-----------------	---------------------