

1.3.1	Olmesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 20 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
 Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 20 mg/25 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 20 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
 Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg olmesartan medoxomil en 12,5 mg hydrochlorothiazide.

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 20 mg/25 mg filmomhulde tabletten
 Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg olmesartan medoxomil en 25 mg hydrochlorothiazide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

20 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten: Witte tot bijna witte, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met een merkteken 'C1' op één zijde van de tablet; diameter tablet 9 mm.

20 mg/25 mg filmomhulde tabletten: Witte tot bijna witte, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten met een merkteken 'C2' op één zijde van de tablet; afmetingen tablet 12 mm x 6 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 20 mg/12,5 mg en 20 mg/25 mg vaste dosiscombinatie zijn geïndiceerd voor gebruik bij volwassen patiënten bij wie olmesartan medoxomil alléén, de bloeddruk onvoldoende onder controle is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka dient niet gebruikt te worden als aanvangstherapie, maar is bedoeld voor patiënten bij wie olmesartan medoxomil 20 mg alléén, de bloeddruk onvoldoende onder controle brengt. Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka wordt éénmaal per dag ingenomen, al dan niet met voedsel.

Indien de klinische toestand van de patiënt dit vereist, is het mogelijk meteen over te schakelen van olmesartan medoxomil 20 mg monotherapie naar de vaste dosiscombinatie, waarbij wel rekening gehouden moet worden dat het antihypertensieve effect van olmesartan medoxomil maximaal is na

1.3.1	Olmesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

ongeveer 8 weken na aanvang van de therapie (zie rubriek 5.1). Dosis-titratie van de individuele component wordt aangeraden.

Olmesartan medoxomil 20 mg/hydrochlorothiazide 12,5 mg kan gebruikt worden bij patiënten bij wie de optimale monotherapie van 20 mg olmesartan medoxomil alleen, de bloeddruk onvoldoende onder controle brengt.

Olmesartan medoxomil 20 mg/hydrochlorothiazide 25 mg kan gebruikt worden bij patiënten bij wie olmesartan medoxomil 20 mg/hydrochlorothiazide 12,5 mg de bloeddruk niet adequaat onder controle brengt.

Ouderen (65 jaar of ouder)

Bij ouderen wordt dezelfde combinatiedosis aangeraden als bij volwassenen.

Nierinsufficiëntie

Regelmatige controle van de nierfunctie wordt aanbevolen wanneer Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka gebruikt wordt bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-60 ml/min) (zie rubriek 4.4). Het gebruik van Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 4.3).

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie moet Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden (Zie rubrieken 4.4 en 5.2). Bij patiënten met een matige leverinsufficiëntie wordt een aanvangsdosering van 10 mg olmesartan medoxomil per dag aangeraden en de maximale dosering mag niet hoger zijn dan 20 mg olmesartan medoxomil per dag. Bij patiënten met een leverinsufficiëntie die tevens een diureticum en/of ander anti-hypertensivum nemen, wordt aangeraden de bloeddruk en nierfunctie van nabij te volgen. Er is geen ervaring in het gebruik van olmesartan medoxomil bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie.

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka mag niet gebruikt worden bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3 en 5.2), cholestase of bij een galobstructie (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening:

De tablet moet ingeslikt worden met voldoende vloeistof (bv. 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 een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor andere sulfonamidenafgeleide substanties (daar hydrochlorothiazide een van sulfonamidenafgeleid geneesmiddel is).

1.3.1	Olmesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min).

Refractaire hypokaliëmie, hypercalciëmie, hyponatriëmie en symptomatische hyperurikemie.

Ernstige leverinsufficiëntie, cholestase en galwegobstructie.

Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

Het gelijktijdig gebruik van Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 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 dosis, kan voorkomen bij patiënten die een volume-en/of natriumdepletie hebben als gevolg van een therapie met een sterk werkzaam diureticum, een zoutarm dieet, diarree of braken. Een dergelijke toestand moet gecorrigeerd worden voordat Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 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-aldosteronsysteem afhankelijk zijn (bv. patiënten met een ernstig congestief hartfalen of onderliggende nierziekten, inclusief stenose van de nierarterie) is de behandeling met 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/Hydrochlorothiazide Krka mag niet gebruikt worden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min). Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <60 ml/min, maar \geq 30 ml/min). Bij dergelijke patiënten kan Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 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 duidelijk wordt, dient de behandeling nauwkeurig te worden herbeoordeeld en zal het stoppen van de diuretische therapie overwogen worden. Er is geen ervaring met de toediening van Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazidecombinatie bij patiënten met een recente niertransplantatie.

Intestinaal angio-oedeem

Intestinaal angio-oedeem is gemeld bij patiënten die werden behandeld met angiotensine II-receptorantagonisten, waaronder olmesartan medoxomil (zie rubriek 4.8). Bij deze patiënten deden zich buikpijn, misselijkheid, braken en diarree voor. De symptomen verdwenen na stopzetting van angiotensine II-receptorantagonisten. Wanneer intestinaal angio-oedeem wordt vastgesteld, moet het gebruik van olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide combinaties worden gestaakt en moet gepaste monitoring plaatsvinden tot de symptomen volledig zijn verdwenen.

Leverinsufficiëntie

1.3.1	Olmesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

Op dit moment is er geen ervaring met het gebruik van olmesartan medoxomil bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Bovendien kunnen bij patiënten met een leverinsufficiëntie of een progressieve leveraandoening, kleine veranderingen in de waterhuishouding en de elektrolytenbalans gedurende de thiazide-therapie aanleiding geven tot levercoma. Daarom moet men nauwlettend te werk gaan bij patiënten met een licht tot matige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2). Ernstige leverinsufficiëntie, cholestase en galblaasobstructie zijn contra-indicaties voor het gebruik van olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide combinaties (zie rubriek 4.3 en 5.2).

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 de werking van het renine-angiotensinesysteem inhiberen. Het gebruik van een olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide combinatie 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 hypoglycemiserende geneesmiddelen nodig zijn (zie rubriek 4.5). Tijdens behandeling met thiaziden kan een latente diabetes mellitus gemanifesteerd worden.

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

Bij sommige patiënten die thiazidediuretica nemen kan hyperurikemie voorkomen of kan het ontstaan van herkenbare jicht bespoedigd worden.

Verstoring van de elektrolytenbalans

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

Thiaziden, waaronder hydrochlorothiazide, kunnen een verstoring veroorzaken in de waterhuishouding of de elektrolytenbalans (o.a. hypokaliëmie, hyponatriëmie en hypochloremische alkalose). Signalen wijzend op een verstoorde water- of electrolytbalans 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, bij patiënten met 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 de olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide combinatie hyperkaliëmie veroorzaakt worden door antagonisme van de angiotensine-II-receptoren (AT1) en dan vooral bij nierinsufficiëntie en/of hartfalen en diabetes mellitus. Bij risicopatiënten wordt een nauwgezette controle van het serumkalium aanbevolen. Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kalium bevattende zoutvervangers en andere geneesmiddelen die het serumkalium kunnen doen stijgen (bv. heparine) moeten met voorzichtigheid, samen met de olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide combinatie gebruikt worden (zie rubriek 4.5).

1.3.1	Olmesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

Er zijn geen aanwijzingen dat olmesartan medoxomil een door diuretica geïnduceerde hyponatriëmie zou verminderen of voorkomen. Het chloridetekort 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 thiazidentherapie 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

Zoals bij andere geneesmiddelen die angiotensine-II-receptorantagonisten en thiaziden bevatten, wordt het gelijktijdig gebruik van lithium en de olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide combinatie niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Spruw-achtige enteropathie:

Zeer zelden wordt bij patiënten die olmesartan nemen chronische diarree met substantieel gewichtsverlies gemeld. De klachten beginnen van enkele maanden tot jaren na het opstarten van de therapie en worden mogelijk veroorzaakt door een lokaal uitgestelde 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, sluit dan andere etiologieën uit. Neem het stopzetten van olmesartan medoxomil in overweging waar geen andere etiologie is geïdentificeerd. In gevallen waar de symptomen verdwijnen en spruw-achtige enteropathie door een biopsie bevestigd wordt, mag de olmesartan medoxomil behandeling niet opnieuw opgestart worden).

Etnische verschillen

Net als voor alle andere geneesmiddelen die angiotensine-II-receptorantagonisten bevatten, 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

Een behandeling met angiotensine-II-receptorantagonisten mag niet opgestart worden tijdens de zwangerschap. Tenzij het noodzakelijk is een therapie met angiotensine-II-receptorantagonisten voort te zetten, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, een andere antihypertensieve therapie met bewezen veiligheidsprofiel bij gebruik tijdens de zwangerschap krijgen. Als de zwangerschap vastgesteld wordt, moet de behandeling met angiotensine-II-receptorantagonisten onmiddellijk gestopt worden en indien van toepassing, moet een alternatieve therapie opgestart worden (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Overige

Bij algemene atherosclerose is er bij patiënten met ischemische hartziekten of een ischemische cerebrale vasculaire aandoening, altijd een risico dat excessieve bloeddrukverlaging kan leiden tot een myocardinfarct of een beroerte.

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

1.3.1	Olmesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

Er is melding gemaakt van exacerbatie of activering van systemische lupus erythematoses bij gebruik van thiazide-diuretica.

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.

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 hydrochlorothiazide (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.

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 hydrochlorothiazide. Longoedeem ontwikkelt zich doorgaans binnen minuten tot uren na inname van hydrochlorothiazide. 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/Hydrochlorothiazide Krka te worden gestaakt en een passende behandeling te worden gegeven. Hydrochlorothiazide mag niet worden toegediend aan patiënten bij wie eerder ARDS optrad na inname van hydrochlorothiazide.

Choroïdale effusie, acute bijziendheid en secundair geslotenhoekglaucoom

Sulfonamide- of sulfonamidederivaten kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken, resulterend in choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, voorbijgaande bijziendheid en acuut geslotenkamerhoekglaucoom. Symptomen zijn onder meer een acute aanval van verminderde gezichtsscherpte of oogpijn en treden doorgaans op binnen enkele uren tot weken na het starten van de inname van het geneesmiddel. Onbehandeld acuut geslotenkamerhoekglaucoom kan leiden tot permanent verlies van gezichtsvermogen. De primaire behandeling is het zo snel mogelijk stopzetten van de inname van het geneesmiddel. Mogelijk moet snelle medische of chirurgische behandeling worden overwogen als de intraoculaire druk niet onder controle blijft. Risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut geslotenkamerhoekglaucoom kunnen een voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamide of penicilline zijn.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

1.3.1	Olmesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

Potentiële interacties gerelateerd aan zowel olmesartan medoxomil als hydrochloorthiazide combinatie:

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-receptorantagonisten. Bovendien wordt de renale klaring van lithium verminderd door thiazide-diuretica, waardoor de kans op een lithiumintoxicatie stijgt. Daarom wordt de combinatie van olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide met lithium niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Indien gecombineerd gebruik noodzakelijk blijkt, wordt het zorgvuldig controleren van de lithiumconcentratie aangeraden.

Gelijktijdig gebruik waarmee rekening gehouden moet worden

Baclofen:

Potentiëring van het antihypertensieve effect kan voorkomen.

NSAID's (Niet Steroïdale Anti-Inflammatoire Drugs):

Het gebruik van NSAID's (bv. acetylsalicylzuur (> 3 g/dag), COX-2-remmers en niet-selectieve NSAID's) kan het antihypertensieve effect van de thiazide-diuretica en angiotensine-II-receptorantagonisten verminderen.

Bij sommige patiënten met een belaste nierfunctie (bv. gedehydrateerde patiënten of ouderen met gecompromitteerde nierfunctie) kan de gelijktijdige toediening van angiotensine-II-receptorantagonisten 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 moet de combinatie met voorzichtigheid worden toegediend, vooral bij ouderen. Patiënten moeten adequaat gehydrateerd zijn en de nierfunctie moet gecontroleerd worden bij aanvang van de concomitante 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 de olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide combinatie 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

Geneesmiddelen die de kaliumspiegels beïnvloeden:

Op basis van ervaring met het gebruik van andere geneesmiddelen die het renine-angiotensinesysteem beïnvloeden, is bekend dat het serumkalium kan toenemen bij gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangende middelen die kalium bevatten of andere geneesmiddelen die het serumkalium kunnen verhogen (bv. heparine, ACE-inhibitoren) (zie rubriek 4.4). Indien geneesmiddelen die de kaliumbalans beïnvloeden gebruikt moeten worden in combinatie

1.3.1	Olmesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

met olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide wordt controle van het kalium-plasma-niveau aanbevolen.

Colesevelam, galzuur afscheidende component:

Bij gelijktijdige toediening met de galzuurafscheidende component colesevelam -hydrochloride vermindert de systemische blootstelling en piek-plasmaconcentratie van olmesartan en vermindert de t_{1/2}. De geneesmiddeleninteractie daalt wanneer olmesartan medoxomil ten minste 4 uur voor colesevelam-hydrochloride toegediend werd. Het moet overwogen worden om olmesartan medoxomil ten minste 4 uur voor colesevelam-hydrochloride toe te dienen (Zie rubriek 5.2).

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

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 of 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).

Additionele informatie

Na 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 humane cytochroom P450-enzymen 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4 *in vitro* en had 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 geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door bovengenoemde cytochroom P450-enzymen.

Potentiële interacties gerelateerd aan hydrochlorothiazide:

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

Geneesmiddelen die de kaliumspiegels beïnvloeden:

Het kaliumverlagend effect van hydrochlorothiazide (zie rubriek 4.4) kan gepotentiëerd worden door gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die geassocieerd zijn met kaliumverlies en hypokaliëmie (bv. kaliuretische diuretica, laxantia, corticosteroiden, ACTH, amfotericine, carbenoxolon, penicilline-G-natrium of salicylzuurderivaten). Dergelijk gelijktijdig gebruik wordt derhalve niet aanbevolen.

Gelijktijdig gebruik waarmee rekening gehouden moet worden

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 serumcalciumniveau nagekeken worden en op basis hiervan moet de dosis van het supplement aangepast worden.

1.3.1	Olmesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

Colestyramine en colestipol harsen:

In aanwezigheid van anion-uitwisselende harsen is de absorptie van hydrochloorthiazide verminderd.

Digitalisglycosiden:

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

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

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

- Klasse Ia anti-aritmica (bv. kinidine, hydrokinidine, disopyramide).
- Klasse III anti-aritmica (bv. amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide).
- Sommige anti-psychotica (bv. thioridazine, chloorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, cyamemazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, haloperidol, droperidol).
- Andere (e.g. bepridil, cisapride, diphemanil, erytromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacin, terfenadine, vancomycine IV).

Niet-depolariserende skeletspierrelaxantia (bv. tubocurarine):

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

Anticholinergica (bv. 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.

Antidiabetica (orale geneesmiddelen en insuline):

Behandeling met thiaziden kan de glucosetolerantie beïnvloeden. Aanpassing van de dosis van het antidiabeticum kan nodig zijn (zie rubriek 4.4).

Metformine:

Metformine moet met voorzichtigheid worden gebruikt wegens het risico op lactaatacidose door mogelijk nierfalen geïnduceerd door hydrochloorthiazide.

Bèta-blokkers en diazoxide:

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

Bloeddrukverhogende amines (bv. noradrenaline):

Het effect van bloeddrukverhogende amines kan verminderen.

Geneesmiddelen die gebruikt worden bij de behandeling van jicht (probenecid, sulfinpyrazon en allopurinol):

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

Amantadine:

Thiaziden kunnen het risico op bijwerkingen veroorzaakt door amantadine verhogen.

1.3.1	Olmesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

Cytotoxische geneesmiddelen (bv. cyclofosfamide, methotrexaat):

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

Salicylaten:

Bij hoge doses salicylaten kan hydrochlorothiazide het toxisch effect van de salicylaten op het centraal zenuwstelsel versterken.

Methyldopa:

Er bestaan geïsoleerde meldingen over hemolytische anemie optredend bij gelijktijdig gebruik van hydrochlorothiazide en methyldopa.

Ciclosporine:

Gelijktijdige behandeling met ciclosporine kan het risico op hyperurikemie en jicht-achtige complicaties vergroten.

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 op doxycycline.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap (zie rubriek 4.3):

Rekening houdend met de effecten van elk van de componenten van dit combinatiegeneesmiddel op de zwangerschap, wordt het gebruik van de olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide combinatie niet aangeraden tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4).

Het gebruik van de olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide combinatie is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Olmesartan medoxomil

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

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-receptorantagonisten 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-receptorantagonisten therapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met angiotensine-II-receptorantagonisten onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie.

Het is bekend dat blootstelling aan angiotensine-II-receptorantagonisten gedurende het tweede en derde trimester bij de mens foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydrannie, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie rubriek 5.3).

1.3.1	Olmesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

Indien 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-receptorantagonisten hebben gebruikt dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Hydrochloorthiazide

Er is beperkte ervaring met het gebruik van hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, met name in het eerste trimester. Dierproeven zijn niet toereikend.

Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van het farmacologisch werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik hiervan tijdens het tweede en derde trimester de foeto-placentaire perfusie verstoren en kunnen 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 omtrent het gebruik van Olmesartan medoxomil/Hydrochloorthiazide Krka tijdens het geven van borstvoeding, wordt Olmesartan medoxomil/Hydrochloorthiazide Krka niet aangeraden en gaat de voorkeur uit naar alternatieve behandelingen met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens borstvoeding, met name wanneer het een pasgeborene of prematuur betreft.

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Hoge doseringen thiaziden veroorzaken een intense diurese en kunnen de melkproductie verminderen.

Het gebruik van Olmesartan medoxomil/Hydrochloorthiazide Krka tijdens de borstvoeding wordt niet aangeraden. Als Olmesartan medoxomil/Hydrochloorthiazide Krka gebruikt wordt door een moeder die borstvoeding geeft, dan moet de dosis zo laag mogelijk gehouden worden.

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

Olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide combinatie heeft een lichte tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid of vermoeidheid kan soms voorkomen bij patiënten die een bloeddrukverlagende therapie volgen waardoor hun reactievermogen afneemt.

4.8 Bijwerkingen

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

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

1.3.1	Olmesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

In klinische studies met een observatietijd tot 21 maanden waarbij 1.155 patiënten behandeld werden met olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide combinaties, in doseringen van 20/12,5 mg of 20/25 mg en waarbij 466 patiënten een placebo toegediend kregen, was de algehele incidentie van bijwerkingen voor beide groepen vergelijkbaar.

De frequentie van stopzetting van de therapie ten gevolge van bijwerkingen was ook vergelijkbaar voor olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide 20/12,5 mg en 20/25 mg (2%) en voor placebo (3%). De frequentie van de bijwerkingen door olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide in vergelijking tot placebo bleek onafhankelijk te zijn van de leeftijd (< 65 jaar versus \geq 65 jaar), het geslacht of het ras, hoewel frequentie van duizeligheid hoger was bij patiënten \geq 75 jaar.

Daarnaast, werd de veiligheid van olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide als een hoge-dosiscombinatie onderzocht in een klinische studie waarin 3.709 patiënten olmesartan medoxomil in combinatie met hydrochlorothiazide kregen toegediend in een dosis van 40 mg/12,5 mg of 40 mg/25 mg.

In onderstaande tabel staan de bijwerkingen van olmesartan medoxomil en hydrochlorothiazide combinaties die waargenomen werden tijdens de klinische onderzoeken, de veiligheidsonderzoeken na registratie en de spontane meldingen, alsook de bijwerkingen die bekend zijn uit het veiligheidsprofiel van elk van de individuele componenten: olmesartan medoxomil en hydrochlorothiazide.

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 niet geschat worden op basis van de beschikbare data)

MedDRA Systeem- /orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie		
		Olmesartan medoxomil/hy- drochloro- thiazide combinatie	Olmesartan medoxomil	Hydrochloro- thiazide
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	Sialadenitis			Zelden
<i>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</i>	Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom) ¹			Niet bekend
<i>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</i>	Aplastische anemie			Zelden
	Beenmergdepressie			Zelden
	Hemolytische anemie			Zelden
	Leukopenie			Zelden
	Neutropenie/ Agranulocytose			Zelden
	Thrombocytopenie		Soms	Zelden
<i>Immuun-systeem-aandoeningen</i>	Anaphylactische aandoeningen		Soms	Soms

1.3.1	Olmesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

<i>Voedings- en stowisselings-aandoeningen</i>	Anorexie			Soms
	Glycosurie			Vaak
	Hypercalciëmie			Vaak
	Hypercholesterolemie	Soms		Zeer vaak
	Hyperglycemie			Vaak
	Hyperkaliëmie		Zelden	
	Hypertriglyceridemie	Soms	Vaak	Zeer vaak
	Hyperurikemie	Soms	Vaak	Zeer vaak
	Hypochloriëmie			Vaak
	Hypochloremische alkalose			Zeer zelden
	Hypokaliëmie			Vaak
	Hypomagnesiëmie			Vaak
	Hyponatriëmie			Vaak
Hyperamylasemie			Vaak	
<i>Psychische aandoeningen</i>	Apathie			Zelden
	Depressie			Zelden
	Rusteloosheid			Zelden
	Slaapstoornissen			Zelden
<i>Zenuwstelsel-aandoeningen</i>	Verwardheid			Vaak
	Convulsies			Zelden
	Bewustzijnsstoornissen (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		
	Slaperigheid	Soms		
Syncope	Soms			
<i>Oog-aandoeningen</i>	Verminderde traanvorming			Zelden
	Tijdelijk wazig zicht			Zelden
	Verslechtering van bestaande myopie			Soms
	Xanthopsie			Zelden
	Choroïdale effusie, acute bijziendheid, acuut geslotenkamerhoekglaucom			Niet bekend
<i>Evenwichts- orgaan- en ooraandoeningen</i>	Vertigo	Soms	Soms	Zelden
<i>Hart-aandoeningen</i>	Angina pectoris		Soms	
	Hartritimestoornissen			Zelden
	Palpataties	Soms		
<i>Bloedvat-aandoeningen</i>	Embolie			Zelden
	Hypotensie	Soms	Zelden	
	Necrotische angiïtis (vasculitis, cutane vasculitis)			Zelden
	Orthostatische hypotensie	Soms		Soms

1.3.1	Olmesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

	Trombose			Zelden
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum aandoeningen</i>	Bronchitis		Vaak	
	Hoesten	Soms	Vaak	
	Dyspneu			Zelden
	Interstitiële pneumonie			Zelden
	Paryngitis		Vaak	
	Longoedeem			Zelden
	Ademnood			Soms
	Rinitis		Vaak	
	'Acute respiratory distress'-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)			Zeer zelden
<i>Maagdarmstelsel-aandoeningen</i>	Buikpijn	Soms	Vaak	Vaak
	Constipatie			Vaak
	Diarree	Soms	Vaak	Vaak
	Dyspepsie	Soms	Vaak	
	Maagirritatie			Vaak
	Gastro-enteritis		Vaak	
	Intestinaal angio-oedeem		Zelden	
	Meteorisme			Vaak
	Misselijkheid	Soms	Vaak	Vaak
	Pancreatitis			Zelden
	Paralytische ileus			Very Zelden
	Braken	Soms	Soms	Vaak
	Spruw-achtige enteropathy (zie rubriek 4.4.)		Zeer zelden	
<i>Lever- en gal-aandoeningen</i>	Acute cholecystitis			Zelden
	Geelzucht (intra-hepatische cholestatische icterus)			Zelden
	Auto-immuunhepatitis ²		Niet bekend	
<i>Huid- en onderhuid-aandoeningen</i>	Allergisch dermatitis		Soms	
	Anafylactische huidreacties			Zelden
	Angio-neurotisch oedeem	Zelden	Zelden	
	Cutane lupus erythematodes-achtige reacties			Zelden
	Eczeem	Soms		
	Erytheem			Soms
	Exantheem		Soms	
	Fotosensibiliteitsreacties			Soms
	Pruritus		Soms	Soms
	Purpura			Soms
	Uitslag	Soms	Soms	Soms
	Reactivatie van cutaan lupus erythematodes			Zelden
	Toxische epidermale necrolyse			Zelden
Urticaria	Zelden	Soms	Soms	
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>	Arthralgie	Soms		
	Artritis		Vaak	
	Rugpijn	Soms	Vaak	
	Spierspasmen	Soms	Zelden	

1.3.1	Olmesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

	Spierzwakte			Zelden
	Myalgie	Soms	Soms	
	Pijn in de ledematen	Soms		
	Parese			Zelden
	Skeletpijn		Vaak	
<i>Nier- en urineweg-aandoeningen</i>	Acuut nierfalen	Zelden	Zelden	
	Hematurie	Soms	Vaak	
	Interstitiële nefritis			Zelden
	Nierinsufficiëntie		Zelden	
	Verstoorde nierfunctie			Zelden
	Urineweginfectie		Vaak	
<i>Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen</i>	Erectiestoornissen	Soms		Soms
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Astenie	Vaak	Soms	
	Pijn op de borst	Vaak	Vaak	
	Gezichtsoedeem		Soms	
	Vermoeidheid	Vaak	Vaak	
	Koorts			Zelden
	Griepachtige symptomen		Vaak	
	Lethargie		Zelden	
	Malaise	Zelden	Soms	
	Pijn		Vaak	
	Perifeeroedeem	Vaak	Vaak	
	Zwakte	Soms		
<i>Onderzoeken</i>	Alanine-aminotransferase verhoogd	Soms		
	Aspartaat-aminotransferase verhoogd	Soms		
	Serumcalcium verhoogd	Soms		
	Serumcreatinine verhoogd	Soms	Zelden	Vaak
	Serum-creatine-phosphokinase 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		
Stijging van de lever-enzymen		Vaak		

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

1.3.1	Olmesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

4.4 en 5.1).

²Na 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.

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

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 de olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide combinatie. 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 moeten regelmatig gecontroleerd worden. In geval van hypotensie dient de patiënt in rugligging gebracht te worden en zout- en volumesuppletie dient snel toegediend te worden.

De meest waarschijnlijke uitingen van overdosering met olmesartan medoxomil zijn hypotensie en tachycardie; bradycardie kan ook optreden. Een overdosering met hydrochlorothiazide gaat gepaard met een verlies aan elektrolyten (hypokaliëmie, hypochloriëmie) en dehydratie ten gevolge van de excessieve diurese. De meest voorkomende tekenen en symptomen van een overdosering zijn misselijkheid en slaperigheid. Hypokaliëmie kan resulteren in spierspasme en/of hartritme stoornissen geassocieerd met gelijktijdig gebruik van digitalisglycosiden of bepaalde anti-aritmica benadrukken.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Angiotensine-II- antagonisten en diuretica, ATC-Code: C09DA08

Werkingsmechanisme/farmacodynamische effecten:

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka is een geneesmiddel samengesteld uit een angiotensine-II-receptorantagonist, olmesartan medoxomil, en een thiazide-diureticum, hydrochlorothiazide. 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 in staat is.

Een eenmaaldaagse dosering Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 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-

1.3.1	Olmesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

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-aldosteronconcentratie.

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 voorziet in een effectieve en gelijkmatige daling van de bloeddruk gedurende 24 uur. Een eenmaaldaagse dosering geeft soortgelijke dalingen van de bloeddruk als een dosering van tweemaaldaags 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 Micro-albuminuria 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 micro-albuminurie kon vertragen. Gedurende de mediane opvolgingsperiode van 3,2 jaar, kregen de patiënten ofwel olmesartan of placebo samen met andere antihypertensiva, met uitzondering van ACE inhibitoren en ARB's.

Op het primaire eindpunt, toonde de studie een significante vermindering van het risico op het ontstaan van micro-albuminurie ten voordele van olmesartan. Na correctie voor de bloeddrukverschillen, was deze vermindering niet langer statistisch significant. 8,2% (178 op 2160) van de patiënten in de olmesartangroep en 9,8% (210 op 2139) in de placebogroep ontwikkelden micro-albuminurie.

Wat de secundaire eindpunten betreft, kwamen cardiovasculaire aandoeningen voor bij 96 patiënten (4,3%) met olmesartan en 94 patiënten (4,2%) met placebo. De incidentie van de cardiovasculaire mortaliteit was hoger met olmesartan in vergelijking tot de placebo-behandeling (15 patiënten (0,7%) vs. 3 patiënten (0,1%)), dit ondanks vergelijkbare ratio's voor niet-fatale beroerte (14 patiënten (0,6%) vs. 8 patiënten (0,4%)), niet-fataal myocardinfarct (17 patiënten (0,8%) vs. 26 patiënten (1,2%)) en niet-cardiovasculaire mortaliteit (11 patiënten (0,5%) vs. 12 patiënten (0,5%)). De algemene mortaliteit met olmesartan was numeriek verhoogd (26 patiënten (1,2%) vs. 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 diabetespatiënten met progressieve nefropathie. Tijdens de mediane opvolgingsperiode van 3.1 jaar, kregen patiënten ofwel olmesartan ofwel placebo samen met andere antihypertensiva waaronder ACE- inhibitoren.

1.3.1	Olmesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

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 olmesartangroep (41,1%) en 129 patiënten in de placebogroep (45,4%) (HR 0.97 (95% BI 0,75 tot 1,24); p=0,791). Het secundair meervoudige cardiovasculair eindpunt kwam voor bij 40 met olmesartanbehandelde 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 aldosteronsecretie, waardoor het verlies aan kalium en bicarbonaat via de urine stijgt en het serumkalium daalt. De renine-aldosteron-koppeling wordt geregeld door angiotensine-II. Daardoor neigt het toevoegen van een angiotensine-II-receptorantagonist het kaliumverlies door thiazide-diuretica om te keren. Het diuretisch effect wordt na ongeveer 2 uur merkbaar en een maximale diuretische activiteit wordt ongeveer 4 uur na inname van hydrochloorthiazide bereikt en de werking houdt ongeveer 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 produceert een additieve daling van de bloeddruk die doorgaans toeneemt met de dosis van elk van de componenten.

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

Leeftijd en geslacht hadden geen klinisch relevante invloed op de reactie op een olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide combinatiebehandeling.

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 gegevens. Wanneer de additionele gemiddelde systolische/diastolische bloeddrukdalingen werden gemeten, bedroegen de gemeten waarden 11/10 mmHg respectievelijk 16/11 mmHg op het eind van het doseringsinterval ('at trough') ten opzichte van de baseline-waarden.

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

1.3.1	Olmesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

De effecten van een vaste dosiscombinatietherapie olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide op de mortaliteit en de cardiovasculaire morbiditeit zijn momenteel nog onbekend.

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

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.

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 (>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 door esterasen uit de darmmucosa en in het portale bloed snel omgezet in de farmacologisch actieve metaboliet olmesartan. 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%.

1.3.1	Olmesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

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 ongeveer 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 plasma-eiwitten (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).

Hydrochlorothiazide

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

Biotransformatie en eliminatie

Olmesartan medoxomil

De totale plasmaklaring van olmesartan was 1,3 l/uur (CV, 19%) en relatief langzaam vergeleken met de hepatische bloedstroom (ca. 90 l/uur). Na een enkele orale dosis van 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 feces. 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 door hepato-biliaire excretie (ca. 60%). Alle radioactiviteit werd geïdentificeerd als olmesartan. Er werd geen andere significante metaboliet 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 gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

De terminale eliminatiehalfwaardetijd van olmesartan 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 l/uur en deze was dosisonafhankelijk.

Hydrochlorothiazide

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

De combinatie van olmesartan medoxomil en hydrochlorothiazide

De systemische beschikbaarheid van hydrochlorothiazide wordt met ongeveer 20% verminderd wanneer het samen met olmesartan medoxomil wordt toegediend, maar deze geringe daling heeft geen

1.3.1	Olmesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

klinische relevantie. De kinetiek van olmesartan is onveranderd indien het samen met hydrochlorothiazide wordt toegediend.

Farmacokinetische eigenschappen bij speciale populaties

Ouderen (65 jaar en ouder):

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

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

Nierinsufficiëntie:

Bij patiënten met nierinsufficiëntie nam de olmesartan 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 en 4.4).

De halfwaardetijd van hydrochlorothiazide 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. De ongebonden fractie van olmesartan 2 uur na inname bij gezonde personen, bij patiënten met lichte en bij patiënten met matige leverinsufficiëntie was resp. 0,26%, 0,34% en 0,41%. Na herhaalde toediening waren de gemiddelde AUC-waarden van olmesartan 65% hoger bij patiënten met matige leverinsufficiëntie dan bij gezonde personen uit de controlegroep. De gemiddelde C_{max} -waarden voor olmesartan waren gelijk bij de patiënten met leverinsufficiëntie en gezonde personen. Bij patiënten met een matige leverinsufficiëntie, wordt aangeraden de therapie te starten met 10 mg olmesartan medoxomil per dag en de maximale dosering mag niet meer zijn dan 20 mg éénmaal daags.

Olmesartan medoxomil is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Leverinsufficiëntie beïnvloedt de farmacokinetiek van hydrochlorothiazide niet significant.

Geneesmiddeleninteracties

Galzuurafscheidende component colesevelam:

Bij gelijktijdige toediening van 40 mg olmesartan medoxomil en 3750 mg colesevelam-hydrochloride aan gezonde personen leidt dit tot 28% verlaging van de C_{max} en tot 39% verlaging van de AUC voor olmesartan. Het effect was minder uitgesproken wanneer olmesartan medoxomil werd toegediend 4 uur voor colesevelam-hydrochloride, namelijk met respectievelijk 4% en 15% reductie van de C_{max} en AUC. De eliminatiehalfwaardetijd 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/hydrochlorothiazide werd gedurende 6 maanden onderzocht in een orale herhaalde dosis toxiciteitsstudie bij ratten en honden.

Zoals voor elk van de individuele componenten en ook bij de andere geneesmiddelen uit deze klasse was de nier het belangrijkste toxicologisch doelorgaan van de combinatietherapie. De combinatie van olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide veroorzaakte functionele veranderingen van de nier

1.3.1	Olmesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

(toename van het ureumstikstof en creatinine in het bloed). Hoge doseringen veroorzaakten tubulaire degeneratie en regeneratie in de nieren van ratten en honden, 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 medoxomil/hydrochlorothiazide 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-receptorantagonisten en ACE-remmers. Ze lijken veroorzaakt te worden door de farmacologische werking van hoge doses olmesartan medoxomil, en lijken geen klinische relevantie te hebben binnen de voor de mens aanbevolen therapeutische doseringen.

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

De mogelijke carcinogeniciteit van olmesartan medoxomil werd niet onderzocht, daar tijdens klinisch gebruik voor olmesartan medoxomil geen relevant carcinogeen effect aangetoond werd.

Er was geen bewijs van teratogeniciteit bij muizen en ratten die met het olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide 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 olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet

Microkristallijne cellulose
Magnesiumstearaat
Laag gesubstitueerde hydroxypropylcellulose

Filmomhulling

Titaniumdioxide
Talk
Polyvinylalcohol
Macrogol 3000

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

1.3.1	Olmesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking (OPA/Al/PVC folie, Al folie): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 en 100 filmomhulde tabletten in een doosje.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenkomstig met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenië

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

RVG 117479 Olmesartan medoxomil/Hydrochloorthiazide Krka 20 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
RVG 117481 Olmesartan medoxomil/Hydrochloorthiazide Krka 20 mg/25 mg filmomhulde tabletten

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 september 2016
Datum van laatste verlenging: 14 februari 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 18 maart 2025