

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 40 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten  
 Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 40 mg/25 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 40 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten  
 Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg olmesartan medoxomil en 12,5 mg hydrochlorothiazide.

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 40 mg/25 mg filmomhulde tabletten  
 Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg olmesartan medoxomil en 25 mg hydrochlorothiazide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

40 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten: Witte tot bijna witte, ronde filmomhulde tabletten met een merkteken 'C3' op één zijde van de tablet; diameter tablet 12 mm.

40 mg/25 mg filmomhulde tabletten: Witte tot bijna witte, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten met een breukstreep op beide zijden; afmetingen tablet 15 mm x 8 mm. De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 40 mg/12,5 mg en 40 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**

De aanbevolen dosis Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 40 mg/12,5 mg of 40 mg/25 mg is 1 tablet per dag.

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

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 40 mg/12,5 mg mag toegediend worden aan patiënten bij wie olmesartan medoxomil 40 mg alléén de bloeddruk onvoldoende onder controle brengt.

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 40 mg/25 mg mag toegediend worden aan patiënten bij wie de vaste dosis combinatie van Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 40 mg/12,5 mg de bloeddruk onvoldoende onder controle brengt.

Patiënten die olmesartan medoxomil en hydrochlorothiazide apart innemen mogen eveneens Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 40 mg/12,5 mg en 40 mg/25 mg krijgen zolang de dosis van elk van de componenten onveranderd blijft.

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 40 mg/12,5 mg en 40 mg/25 mg kan met of zonder voedsel ingenomen worden.

### **Ouderen (65 jaar of ouder)**

Bij ouderen wordt dezelfde combinatiedosis aangeraden als bij volwassenen. De bloeddruk moet regelmatig gecontroleerd worden.

### **Nierinsufficiëntie**

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

Door de beperkte ervaring van het gebruik van hoge dosissen olmesartan medoxomil bij patiënten met een lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-60 ml/min) bedraagt de maximale dosis 20 mg olmesartan medoxomil eenmaaldaags en een regelmatige controle wordt geadviseerd. Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 40 mg/12,5 mg en 40 mg/25 mg is daarom gecontra-indiceerd in elk stadium van een nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3, 4.4, 5.2).

### **Leverinsufficiëntie**

Bij patiënten met een lichte leverinsufficiëntie moet Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 40 mg/12,5 mg en 40 mg/25 mg met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden (Zie rubrieken 4.4, 5.2). 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. 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. Er is geen ervaring in het gebruik van olmesartan medoxomil bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie.

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

### **Pediatrische patiënten**

De veiligheid en werkzaamheid van Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 40 mg/12,5 mg en 40 mg/25 mg bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### Wijze van toediening:

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

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 sulfonamiden afgeleide substanties (daar hydrochlorothiazide een van sulfonamiden afgeleid geneesmiddel is).

Ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Refractaire hypokaliëmie, hypercalciëmie, hyponatriëmie en symptomatische hyperurikemie.

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/Hydrochlorothiazide Krka met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (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-aldosteron systeem 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).

De maximale dosis Olmesartan medoxomil bij patiënten met een lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30 - 60 ml/min) is 20 mg olmesartan medoxomil eenmaal per dag. Bij dergelijke patiënten kan Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 20 mg/12,5 mg en 20 mg/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 duidelijk wordt, dient de behandeling nauwkeurig te worden herbeoordeeld en zal het stoppen van de diuretische therapie overwogen worden.

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

Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 40 mg/12,5 mg en 40 mg/25 mg combinatie is daarom gecontra-indiceerd in elk stadium van nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Er is geen ervaring met de toediening van Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka bij patiënten met een recente niertransplantatie.

#### Leverinsufficiëntie

Op dit moment is er geen ervaring met het gebruik van olmesartan medoxomil bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Bij patiënten met een matige leverinsufficiëntie is 20 mg olmesartan medoxomil de maximale dosis per dag. Bovendien kunnen kleine veranderingen in de waterhuishouding en de elektrolyten-balans gedurende de thiazide-therapie aanleiding geven tot levercoma bij patiënten met leverinsufficiëntie of een progressieve leveraandoening. Het gebruik van olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide combinaties is hierdoor gecontra-indiceerd bij patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie, cholestase en galblaasobstructie (zie rubriek 4.3, 5.2). Voorzichtigheid is aangewezen bij patiënten met een 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 de werking van het renine-angiotensinesysteem inhiberen. Het gebruik van Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 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 thiazide-diuretica 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).

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

Daarentegen kan door de olmesartan medoxomil component van Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 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).

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 Olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide Krka 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, 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 (bv. gastro-enteroloog).

#### 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 verder 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).

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

### 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 astma bronchiale.

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

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

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**

##### **Potentiële interacties gerelateerd aan zowel de 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 (i.e. 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:**

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

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

#### Colesevelam, galzuur afscheidende component:

Bij gelijktijdige toediening met de galzuur afscheidende component colesevelam-hydrochloride vermindert de systemische blootstelling en piek plasmaconcentratie van olmesartan en vermindert de t<sub>1/2</sub>. 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-angiotensinealdosteronsysteem (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 aanhydrochlorothiazide:**

#### ***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,



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

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.

Colestyramine en colestipol harsen:

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

Digitalisglycosiden:

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 medoxomil/Hydrochloorthiazide Krka 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 glucose tolerantie beïnvloeden. Aanpassing van de dosis van het antidiabeticum geneesmiddel 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.

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

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 overgevoelighedsreacties op allopurinol verhogen.

Amantadine:

Thiaziden kunnen het risico op bijwerkingen veroorzaakt door amantadine verhogen.

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 hydrochloorthiazide het toxisch effect van de salicylaten op het centraal zenuwstelsel versterken.

Methyldopa:

Er bestaan geïsoleerde meldingen over hemolytische anemie optredend bij gelijktijdig gebruik van hydrochloorthiazide 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 Olmesartan medoxomil/Hydrochloorthiazide Krka niet aangeraden tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4).

Het gebruik van Olmesartan medoxomil/Hydrochloorthiazide Krka 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).
--

Op basis van epidemiologisch onderzoek naar de teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-inhibitoren tijdens het eerste trimester van de zwangerschap kon geen sluitend bewijs gevonden worden; echter een kleine verhoging van het risico kan niet uitgesloten worden. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische informatie over het risico met angiotensine-II-receptorantagonisten bestaat, kunnen er gelijkaardige risico's bestaan voor deze geneesmiddelenklasse. Tenzij het verderzetten van de angiotensine-II-receptorantagonisten essentieel is, moeten patiënten die een zwangerschap plannen

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

overschakelen naar een alternatieve anti-hypertensieve therapie met aangetoond veiligheidsprofiel bij zwangerschap. Als een zwangerschap vastgesteld wordt, moet de behandeling met angiotensine-II-receptorantagonisten onmiddellijk onderbroken worden en indien nodig zal een alternatieve therapie opgestart worden.

Inductie van humane foetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, retardatie van de ossificatie van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) is gekend bij blootstelling tijdens het 2e en 3e trimester aan een angiotensine-II-receptorantagonisten therapie (zie rubriek 5.3).

Indien er vanaf het 2e trimester van de zwangerschap blootstelling geweest is aan een angiotensine-II-receptor antagonist, wordt een echografie van de nierfunctie en de schedel aangeraden. Zuigelingen van wie de moeder angiotensine-II-receptorantagonisten genomen hebben, moeten van nabij opgevolgd worden voor 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 door 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

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

voorkomen bij patiënten die een bloeddrukverlagende therapie volgen waardoor hun reactievermogen afneemt.

#### 4.8 Bijwerkingen

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

Hydrochlorothiazide kan een volume depletie veroorzaken of verergeren, hetgeen kan leiden tot een verstoring van de elektrolytenbalans (zie rubriek 4.4).

De veiligheid van olmesartan medoxomil/Hydrochlorothiazide 40 mg/12,5 mg en 40 mg/25 mg werd onderzocht in klinische studie waarin 3.709 patiënten olmesartan medoxomil in combinatie met hydrochlorothiazide kregen toegediend.

Andere bijwerkingen die gerapporteerd werden met de vaste dosis combinatie van olmesartan medoxomil en hydrochlorothiazide in de lagere dosis 20 mg/12,5 mg en 20 mg /25 mg kunnen eventueel bijwerkingen zijn voor olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide 40 mg/12,5 mg en 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 drochlor- thiazide combinatie	Olmesartan medoxomil	Hydrochlor- 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) <sup>1</sup>			Niet bekend
<i>Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen</i>	Aplastische anemie			Zelden
	Beenmergdepressie			Zelden
	Hemolytische anemie			Zelden
	Leukopenie			Zelden
	Neutropenie/ Agranulocytose			Zelden

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

	Thrombocytopenie		Soms	Zelden
<i>Immuun-systeem-aandoeningen</i>	Anaphylactische aandoeningen		Soms	Soms
<i>Voedings- en stowisselings-aandoeningen</i>	Anorexie			Soms
	Glycosurie			Vaak
	Hypercalciëmie			Vaak
	Hypercholesterolemie	Soms		Zeer vaak
	Hyperglykemie			Vaak
	Hyperkaliëmie		Zelden	
	Hypertriglyceridemie	Soms	Vaak	Zeer vaak
	Hyperuricemie	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
	Choroidale effusie, acute bijziendheid, acuut geslotenkamerhoekglaucom			Niet bekend
<i>Evenwichts- orgaan- en oor aandoeningen</i>	Vertigo	Soms	Soms	Zelden
<i>Hart-aandoeningen</i>	Angina pectoris		Soms	
	Hartritmestoornissen			Zelden
	Palpitaties	Soms		
<i>Bloedvat-aandoeningen</i>	Embolie			Zelden
	Hypotensie	Soms	Zelden	
	Necrotische angitiis			Zelden

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

	(vasculitis, cutane vasculitis)			
	Orthostatische hypotensie	Soms		Soms
	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>Maagdarmsstelselaandoeningen</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 gal-aandoeningen</i>	Acute cholecystitis			Zelden
	Geelzucht (intrahepatische cholestatische icterus)			Zelden
	Auto-immuunhepatitis <sup>2</sup>		Niet bekend	
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Allergische 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</i>	Arthralgie	Soms		
	Artritis		Vaak	

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

<i>bindweefsel-aandoeningen</i>	Rugpijn	Soms	Vaak	
	Spierspasmen	Soms	Zelden	
	Spierzwakte			Zelden
	Myalgie	Soms	Soms	
	Pijn in de ledematen	Soms		
	Parese			Zelden
	Skelet pijn		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>	Asthenie	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
Serumcreatine 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	

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

<sup>1</sup> 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).

<sup>2</sup> 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.

Rhabdomyolyse werd in enkele opzichzelfstaande 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](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de effecten of behandeling van een overdosering van de olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide 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 hydrochloorthiazide 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 hartritmestoornissen geassocieerd met gelijktijdig gebruik van digitalisglycosiden of bepaalde anti-aritmica 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: C09DA08

#### Werkingsmechanisme / farmacodynamische effecten:

Olmesartan medoxomil/Hydrochloorthiazide Krka is een geneesmiddel samengesteld uit een angiotensine-II-receptorantagonist, 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 in staat is.

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



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

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 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 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 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 olmesartan-groep en 9,8% (210 op 2139) in de placebo groep 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 ratios voor niet-fatale beroerte (14 patiënten (0,6%) vs. 8 patiënten (0,4%)), niet-fataal myocard infarct (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 diabetes patiënten met progressieve nefropathie. Tijdens

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

de mediane 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 serum-creatinine, 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% BI 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.

Hydrochlorothiazide 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 hydrochlorothiazide vermindert het plasmavolume, verhoogt de plasma-renine activiteit en verhoogt de aldosteron-secretie, 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 thiazidediuretica om te keren. Het diuretisch effect wordt na ongeveer 2 uur merkbaar en een maximale diuretische activiteit wordt ongeveer 4 uur na inname van hydrochlorothiazide bereikt en de werking houdt ongeveer 6 tot 12 uur aan.

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid:

De combinatie van olmesartan medoxomil en hydrochlorothiazide 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/hydrochlorothiazide, 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 klinische relevante invloed op de reactie op een olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide combinatiebehandeling.

Wanneer aan patiënten bij wie de bloeddruk onvoldoende gecontroleerd is door olmesartan medoxomil 20 mg in monotherapie, 12,5 mg respectievelijk 25 mg hydrochlorothiazide 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/hydrochlorothiazide bleef gehandhaafd gedurende een langetermijn-behandeling (1 jaar). Het stopzetten van de olmesartan medoxomil

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

therapie, al dan niet met een gelijktijdige hydrochloorthiazide therapie, gaf geen aanleiding tot “rebound” hypertensie.

De vaste dosiscombinaties 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 de olmesartan medoxomil/Hydrochloorthiazide 40 mg/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 optitratie van de “non-responders” op olmesartan medoxomil monotherapie 40 mg naar de vaste dosiscombinatie van olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide 40 mg/12,5 mg alsook van de vaste dosiscombinatie van olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide 40 mg/12,5 mg naar de vaste dosiscombinatie van 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 bloeddrukcontrole te verbeteren.

Een tweede dubbelblind, gerandomiseerde en placebogecontroleerde studie onderzocht de effectiviteit van het toevoegen van hydrochloorthiazide aan de behandeling van patiënten waarvan de bloeddruk, na 8 weken monotherapie met olmesartan medoxomil 40 mg, onvoldoende onder controle was. De patiënten vervolgden hun monotherapie met olmesartan medoxomil of hydrochloorthiazide 12,5 mg, respectievelijk 25 mg werd toegevoegd voor een periode van 8 weken. Een vierde groep werd gerandomiseerd en kreeg de vaste dosiscombinatie van 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 de monotherapie met olmesartan medoxomil 40 mg.

Het statistisch significante verschil in de reductie van de systolische bloeddruk tussen patiënten die de vaste dosiscombinatie van olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide 40 mg/ 12,5 mg in vergelijking tot patiënten die de vaste dosiscombinatie van olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide 20 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-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 de vaste dosiscombinatie van olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide 20 mg/25 mg met de vaste dosiscombinatie van 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 groep met de vaste dosiscombinatie van olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide 20 mg/25 mg en 17,4/11,2 mmHg in de groep met de vaste dosiscombinatie van olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide 40 mg/25 mg. Het verschil tussen beide behandelde groepen was niet statistisch significant wanneer de bloeddruk conventioneel

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

gemeten werd. Dit kan verklaard worden door het gekende “flat-dose”- responseeffect bij angiotensine-II- receptorantagonisten zoals olmesartan medoxomil.

Een klinisch belangrijk en statistisch significant verschil ten voordele van de vaste dosiscombinatie van olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide 40 mg/25 mg in vergelijking tot de vaste dosiscombinatie van olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide 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 de vaste dosiscombinatie van olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide was vergelijkbaar ongeacht de leeftijd, het geslacht of de diabetesstatus.

#### 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 ( $\geq 50\ 000$  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**

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

## 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%.

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 liter/uur (CV, 19%) en relatief langzaam vergeleken met de hepatische bloedstroom (ca. 90 l/uur). Na een enkele orale dosis  $^{14}C$ -gemarkt 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 gecontraïndiceerd (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

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

Hydrochloorthiazide 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 hydrochloorthiazide is 10 tot 15 uur.

#### De combinatie van olmesartan medoxomil en Hydrochloorthiazide

De systemische beschikbaarheid van hydrochloorthiazide wordt met ongeveer 20% verminderd wanneer het samen met olmesartan medoxomil wordt toegediend, maar 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**

#### *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 ( $\geq 75$  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 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, 4.3 en 4.4).

De maximale dosis bij patiënten met een lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-60 ml/min) bedraagt 20 mg olmesartan medoxomil eenmaaldaags. 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. 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 éénmaaldaags. Olmesartan medoxomil is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.4).

Leverinsufficiëntie beïnvloedt de farmacokinetiek van hydrochloorthiazide niet significant.

### **Geneesmiddeleninteracties**

*Galzuur afscheidende component colesevelam:*

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

Bij gelijktijdige toediening van 40 mg olmesartan medoxomil en 3750 mg colesevelam-hydrochloride aan gezonde personen leidt dit tot 28% verlaging van de C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> en AUC. De eliminatie halfwaardetijd 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 (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

Titaandioxide

Talk

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

Poly(vinylalcohol)  
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.

## 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 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 117482 Olmesartan medoxomil/Hydrochloorthiazide Krka 40 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

RVG 117483 Olmesartan medoxomil/Hydrochloorthiazide Krka 40 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



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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 5.3; 11 maart 2024