

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Sandoz 20 mg/12,5 mg, filmomhulde tabletten
Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Sandoz 20 mg/25 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Sandoz 20 mg/12,5 mg, filmomhulde tabletten: Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg olmesartanmedoxomil en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Sandoz 20 mg/25 mg, filmomhulde tabletten: Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg olmesartanmedoxomil en 25 mg hydrochloorthiazide.

Hulpstof met bekend effect

Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Sandoz 20 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten: Elke filmomhulde tablet bevat 139,1 mg lactosemonohydraat.

Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Sandoz 20 mg/25 mg filmomhulde tabletten: Elke filmomhulde tablet bevat 298,2 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Sandoz 20 mg/12,5 mg, filmomhulde tabletten:
Gele, filmomhulde, ronde, biconvexe tabletten met de inscriptie "346" aan de ene zijde en "L" aan de andere zijde.
Diameter 8,6 mm.

Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Sandoz 20 mg/25 mg, filmomhulde tabletten:
Gele, filmomhulde, ovale, biconvexe tabletten met de inscriptie "L400" aan de ene zijde en vlak aan de andere zijde.
Afmeting: 16 mm x 7,5 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

Een vaste dosiscombinatie Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Sandoz is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen bij wie het gebruik van alleen olmesartanmedoxomil de bloeddruk onvoldoende onder controle brengt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Sandoz dient niet gebruikt te worden als aanvangstherapie, maar is bedoeld voor patiënten bij wie het gebruik van alleen olmesartanmedoxomil 20 mg de bloeddruk onvoldoende onder controle brengt. Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Sandoz 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 olmesartanmedoxomil 20 mg monotherapie naar de vaste dosiscombinatie, waarbij wel in gedachten gehouden moet worden dat het antihypertensieve effect van olmesartanmedoxomil maximaal is na ongeveer 8 weken na aanvang van de therapie (zie rubriek 5.1). Het is aan te raden een dosis-titratie uit te voeren voor elk van beide componenten.

Olmesartanmedoxomil 20 mg / hydrochloorthiazide 12,5 mg kan gebruikt worden bij patiënten bij wie de optimale monotherapie van 20 mg olmesartanmedoxomil de bloeddruk onvoldoende onder controle brengt.

Olmesartanmedoxomil 20 mg / hydrochloorthiazide 25 mg kan gebruikt worden bij patiënten bij wie de combinatie olmesartanmedoxomil 20 mg / hydrochloorthiazide 12,5 mg de bloeddruk niet adequaat onder controle brengt.

Ouderen (65 jaar of ouder)

Bij ouderen wordt dezelfde dosis van het combinatieproduct aangeraden als bij volwassenen.

Nierinsufficiëntie

Regelmatige controle van de nierfunctie wordt aanbevolen wanneer

Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Sandoz gebruikt wordt bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-60 ml/min) (zie rubriek 4.4). Het gebruik van Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Sandoz is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 4.3).

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een milde tot matige leverinsufficiëntie moet

Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Sandoz met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Bij patiënten met een matige leverinsufficiëntie wordt een aanvangsdosis van 10 mg olmesartanmedoxomil per dag aangeraden en de maximale dosis mag niet hoger zijn dan 20 mg olmesartanmedoxomil per dag. Bij patiënten met een verminderde leverfunctie 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 olmesartanmedoxomil bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie.

Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Sandoz mag niet gebruikt worden bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3 en 5.2), cholestase of bij een galobstructie (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en effectiviteit van Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Sandoz bij kinderen en adolescenten tot 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 of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor stoffen die afgeleid zijn van sulfonamide (hydrochloorthiazide is een geneesmiddel afgeleid van sulfonamide).
- 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 Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Sandoz met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Intravasculaire volumedepletie

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

Overige condities met stimulatie van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem

Bij patiënten bij wie de vasculaire tonus en nierfunctie voornamelijk van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem afhankelijk zijn (bijvoorbeeld 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.

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.

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-aldosteronsysteem beïnvloeden.

Nierinsufficiëntie en niertransplantatie

Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Sandoz mag niet gebruikt worden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 4.3). Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een milde tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring is ≥ 30 ml/min, < 60 ml/min). Bij dergelijke patiënten dient Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Sandoz met voorzichtigheid toegediend te worden en worden periodieke controles van de kalium-, creatinine en urinezuurspiegels aanbevolen. Een thiazide-diuretica geassocieerde azotemie kan optreden bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Indien progressieve nierinsufficiëntie manifest wordt, is een nauwkeurige herbeoordeling van de behandeling noodzakelijk en moet het stoppen van de diuretische therapie overwogen worden. Er is geen ervaring met de gelijktijdige toediening van olmesartanmedoxomil en hydrochloorthiazide bij patiënten met een recente niertransplantatie.

Leverinsufficiëntie

Op dit moment is er geen ervaring met het gebruik van olmesartanmedoxomil bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Bovendien kunnen bij patiënten met een verminderde leverfunctie of een progressieve leveraandoening kleine veranderingen in de waterhuishouding en de elektrolyten-balans, gedurende de thiazide-therapie, aanleiding geven tot hepatisch coma. Daarom is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een mild tot matige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2). Het gebruik van Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Sandoz is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie, cholestase en galblaasobstructie (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

Aorta- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

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

Primair aldosteronisme

Patiënten met primair aldosteronisme reageren in het algemeen niet op antihypertensiva die hun werking uitoefenen door inhibitie van het renine-angiotensinesysteem. Het gebruik van Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Sandoz wordt daarom bij dergelijke patiënten niet aanbevolen.

Metabole en endocriene effecten

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

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

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

Verstoring van de elektrolytenbalans

Bij elke patiënt die een diureticatherapie ontvangt, moeten regelmatig -met gepaste intervallen- de serum-elektrolytenwaarden bepaald worden.

Thiaziden, waaronder hydrochloorthiazide, kunnen een verstoring veroorzaken in de waterhuishouding of de elektrolytbalans in het lichaam (o.a. hypokaliëmie, hyponatriëmie en hypochloremische alkalose). Signalen die wijzen op een verstoorde water- of elektrolytenbalans 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 het olmesartanmedoxomilcomponent van Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Sandoz hyperkaliëmie veroorzaakt worden door antagonisme van de angiotensine II-receptoren (AT₁). Dit kan met name voorkomen indien er sprake is van nierinsufficiëntie en/of hartfalen en diabetes mellitus. Bij risicopatiënten wordt een adequate controle van de serumkaliumwaarden aanbevolen. Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kalium bevattende zoutvervangers en andere geneesmiddelen die de serumkaliumwaarden kunnen doen stijgen (bijvoorbeeld heparine) dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij gelijktijdige toediening met Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Sandoz (zie rubriek 4.5).

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

Thiaziden kunnen de calciumexcretie in de urine verminderen en het is mogelijk dat er een tijdelijke, lichte verhoging van de serumcalciumwaarden optreedt, zonder dat er een aandoening van het calciummetabolisme bekend is. Hypercalciëmie kan een symptoom van een verborgen hyperparathyroïdie zijn. Het gebruik van thiaziden moet worden gestaakt vóór het uitvoeren van tests voor 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 met andere geneesmiddelen die angiotensine II-receptorantagonisten en thiaziden bevatten, wordt het gelijktijdig gebruik van lithium en Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Sandoz niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Spruw-achtige enteropathie

Zeer zelden komt bij patiënten die olmesartan nemen een ernstige vorm van chronische diarree met substantieel gewichtsverlies voor. De klachten beginnen van enkele maanden tot jaren na het opstarten van de olmesartan therapie en worden mogelijk veroorzaakt door een lokaal vertraagde overgevoelighedsreactie.

Een intestinale biopsie bij de getroffen patiënten toont vaak een villi atrofie aan. Indien een patient 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).

Choroïdale effusie, acute myopie en secundaire gesloten hoek glaucoom

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

Niet-melanome huidkanker

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

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

Acute respiratoire toxiciteit

Er zijn zeer zeldzame ernstige gevallen van acute respiratoire toxiciteit, waaronder 'acute respiratory distress'-syndroom (ARDS), gemeld na inname van hydrochloorthiazide. Longoedeem ontwikkelt zich doorgaans binnen minuten tot uren na inname van hydrochloorthiazide. Bij aanvang omvatten de

symptomen dyspneu, koorts, verslechtering van de longfunctie en hypotensie. Als de diagnose ARDS wordt vermoed, dient de behandeling met Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Sandoz te worden gestaakt en een passende behandeling te worden gegeven. Hydrochloorthiazide mag niet worden toegediend aan patiënten bij wie eerder ARDS optrad na inname van hydrochloorthiazide.

Etnische verschillen

Net als bij alle andere angiotensine II-receptor antagonisten is het bloeddrukverlagend effect van olmesartanmedoxomil 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

Therapie met angiotensine II-receptor antagonisten dient niet te worden gestart tijdens de zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een alternatieve anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor het gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij het voortzetten van de therapie met de angiotensine II-receptor antagonist noodzakelijk wordt geacht. Als een zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten onmiddellijk gestaakt te worden en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Overige

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

Overgevoeligheidsreacties voor hydrochloorthiazide kunnen bij alle patiënten voorkomen, bij patiënten zonder of met een voorgeschiedenis van allergieën of bronchiaal astma, maar zijn meer waarschijnlijk bij patiënten met een dergelijke voorgeschiedenis.

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

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Potentiële interacties gerelateerd aan zowel olmesartanmedoxomil als hydrochloorthiazide: Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

Lithium

Omkeerbare verhogingen van serumlithiumconcentraties en toxiciteit zijn gemeld gedurende gelijktijdige toediening van lithium met ACE-remmers en zelden met angiotensine II-receptor antagonisten. Bovendien wordt de renale klaring van lithium verminderd door thiazide-diuretica, waardoor de kans op een lithiumintoxicatie stijgt. Daarom wordt de combinatie van Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Sandoz met lithium niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Indien gecombineerd gebruik noodzakelijk is, moeten de serumlithiumwaarden zorgvuldig gecontroleerd worden.

Gelijktijdig gebruik met voorzorg

Baclofen

Potentiëring van het antihypertensieve effect kan voorkomen.

NSAID's (Niet Steroïdale Anti-Inflammatoire geneesmiddelen)

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

Bij sommige patiënten met een gecompromitteerde nierfunctie (bijvoorbeeld gedehydrateerde patiënten of oudere mensen met gecompromitteerde nierfunctie) kan de gelijktijdige toediening van angiotensine II-receptor antagonist en middelen die het cyclo-oxygenase remmen, resulteren in een verdere verslechtering van de nierfunctie, inclusief een mogelijk acuut nierfalen, welke meestal omkeerbaar is. Daarom dient de combinatie met voorzichtigheid te worden toegediend, vooral bij oudere mensen. Patiënten moeten adequaat gehydrateerd zijn en controle van de nierfunctie moet in overweging worden genomen bij aanvang van de combinatietherapie en periodiek daarna.

Gelijktijdig gebruik waarmee rekening gehouden moet worden

Amifostine

Potentiëring van het antihypertensieve effect kan voorkomen.

Andere antihypertensiva

Het bloeddrukverlagend effect van Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Sandoz kan verhoogd worden door gelijktijdig gebruik van andere antihypertensiva.

Alcohol, barbituraten, narcotica en antidepressiva

Potentiëring van orthostatische hypotensie kan voorkomen.

Potentiële interacties gerelateerd aan olmesartanmedoxomil

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

ACE-inhibitoren, angiotensin-II-receptorantagonisten of aliskiren

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

Geneesmiddelen die de kaliumspiegels beïnvloeden

Op basis van ervaring met het gebruik van andere geneesmiddelen die het renine-angiotensine systeem beïnvloeden, is bekend dat de serumkaliumwaarden kunnen toenemen bij gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangende middelen welke kalium bevatten of andere geneesmiddelen welke de serumkaliumwaarden kunnen verhogen (b.v. heparine, ACE-remmers) (zie rubriek 4.4). Het bewaken van de serumkaliumwaarden wordt aanbevolen wanneer Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Sandoz samen met andere geneesmiddelen die de kaliumbalans beïnvloeden, moet worden gebruikt.

Colesevelam, galzuur afscheidende component:

Bij gelijktijdige toediening met de galzuur afscheidende component colesevelamhydrochloride vermindert de systemische blootstelling en piek plasmaconcentratie van olmesartan en het vermindert de $t_{1/2}$. De geneesmiddeleninteractie daalt wanneer olmesartanmedoxomil ten minste 4 uur voor colesevelamhydrochloride toegediend werd. Het moet overwogen worden om olmesartanmedoxomil ten minste 4 uur voor colesevelamhydrochloride toe te dienen (zie rubriek 5.2).

Additionele informatie

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

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

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

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

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

Potentiële interacties gerelateerd aan hydrochloorthiazide:

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

Geneesmiddelen die de kaliumspiegels beïnvloeden

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

Gelijktijdig gebruik met voorzorg

Calciumzouten

Thiazide-diuretica kunnen de serumcalciumwaarden verhogen doordat ze de uitscheiding van calcium verminderen. Indien het nodig is calciumsupplementen voor te schrijven dan moeten ook de serumcalciumwaarden gecontroleerd worden en op basis hiervan dient de dosis van het supplement aangepast te worden.

Colestyramine en colestipol

In aanwezigheid van anion-uitwisselende harsen is de opname 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 Periodieke controle van de serumkaliumwaarden en ECG wordt aanbevolen wanneer

Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Sandoz gebruikt wordt samen met andere geneesmiddelen die beïnvloed worden door verstoring van de kaliumwaarden in het bloed (b.v. digitalisglycosiden en anti-aritmica) en met de volgende torsade de pointes (ventriculaire tachycardie-)inducerende geneesmiddelen (waaronder enkele anti-aritmica), daar hypokaliëmie een predisponerende factor is voor het ontstaan van torsade de pointes (ventriculaire tachycardie):

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

Niet-depolariserende skeletspierrelaxantia (b.v. tubocurarine)

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

Anticholinergica (b.v. atropine, biperiden)

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

Antidiabetische geneesmiddelen (orale geneesmiddelen en insuline)

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

Metformine

Metformine moet met voorzichtigheid worden gebruikt vanwege het risico op melkzuurvergiftiging door hydrochloorthiazide geïnduceerd nierfalen.

Bèta-blokkers en diazoxide

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

Bloeddrukverhogende amines (b.v. noradrenaline)

Het effect van bloeddrukverhogende amines kan verminderd zijn.

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

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

Amantadine

Thiaziden kunnen het risico op bijwerkingen die worden veroorzaakt door amantadine verhogen.

Cytotoxische geneesmiddelen (b.v. cyclofosfamide, methotrexaat)

Thiaziden kunnen de renale excretie van cytotoxische geneesmiddelen verminderen en hun myelosuppressieve effecten versterken.

Salicylaten

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

Methyldopa

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

Ciclosporine

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

Tetracyclines

Gelijktijdige toediening van tetracyclines met thiazide-diuretica verhoogt het risico op een door tetracycline geïnduceerde toename van ureum. Deze interactie is waarschijnlijk niet van toepassing voor doxycycline.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Olmesartanmedoxomil

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

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar het risico van teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename in het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico met angiotensine II-receptor antagonisten 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. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met angiotensine II-receptor antagonisten

onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie.

Het is bekend dat blootstelling aan angiotensine II-receptor antagonistengedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydramnie, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie rubriek 5.3: "Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek").

Als blootstelling aan angiotensine II-receptor antagonistenvanaf 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 slechts beperkte ervaring met het gebruik van hydrochloorthiazide tijdens zwangerschap, met name in het eerste trimester. Onderzoek bij dieren is niet toereikend.

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

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

Hydrochloorthiazide dient niet te worden gebruikt voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen, behalve bij zeldzame gevallen waarbij er geen andere behandeling mogelijk is.

Borstvoeding

Olmesartanmedoxomil

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Sandoz tijdens het geven van borstvoeding, wordt Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Sandoz niet aanbevolen en wordt de voorkeur gegeven aan alternatieve behandelingen met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens borstvoeding; met name wanneer het gaat om het zogen van pasgeborenen of vroeggeborenen.

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Thiaziden in hoge dosis die een intense diurese geven, kunnen de melkafgifte verhinderen.

Het gebruik van Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Sandoz tijdens de borstvoeding wordt niet aangeraden. Als Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Sandoz gebruikt wordt tijdens de borstvoeding, dient de dosis zo laag mogelijk gehouden te worden.

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

Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Sandoz heeft een milde tot matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die een bloeddrukverlagende therapie volgen kunnen zich soms duizelig of vermoeid voelen waardoor hun reactievermogen afneemt.

4.8 Bijwerkingen

De meest frequent gemelde bijwerkingen tijdens een behandeling met Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Sandoz waren hoofdpijn (2,9%), duizeligheid (1,9%) en vermoeidheid (1,0%).

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

In klinische studies met een observatietijd tot 21 maanden waarbij 1.155 patiënten behandeld werden met olmesartanmedoxomil/hydrochloorthiazide combinaties, met 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 een bijwerking was ook vergelijkbaar voor olmesartanmedoxomil/hydrochloorthiazide combinaties 20/12,5 mg en 20/25 mg (2%) en voor placebo (3%). De frequentie van de bijwerkingen door olmesartanmedoxomil/hydrochloorthiazide, in vergelijking tot placebo, bleek onafhankelijk te zijn van de leeftijd (< 65 jaar versus \geq 65 jaar), het geslacht of het ras. Hoewel duizeligheid wel iets vaker optrad bij patiënten met een leeftijd \geq 75 jaar.

In aanvulling hierop werd onderzoek gedaan naar het veiligheidsprofiel van de hoge dosiscombinatie van olmesartanmedoxomil/hydrochloorthiazide. Aan 3.709 patiënten werd olmesartanmedoxomil gegeven in combinatie met hydrochloorthiazide in een dosis van 40 mg/12,5mg of 40mg/25 mg.

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

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

MedDRA Systeem Orgaan klasse	Bijwerking	Frequentie		
		Olmesartan/H CTZ	Olmesartan	HCTZ
Infecties en parasitaire aandoeningen	sialoadenitis			zelden
Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (incl. cysten en poliepen)	niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)*			niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	aplastische anemie			zelden
	beenmergdepressie			zelden
	hemolytische anemie			zelden
	leukopenie			zelden
	neutropenie/ agranulocytose			zelden
	trombocytopenie		soms	zelden
Immuunsysteem-aandoeningen	anafylactische reacties		soms	soms
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	anorexia			soms
	glucosurie			vaak
	hypercalciëmie			vaak
	hypercholesterolemie	soms		zeer vaak
	hyperglykemie			vaak
	hyperkaliëmie		zelden	
	hypertriglyceridemie	soms	vaak	zeer vaak
	hyperurikemie	soms	vaak	zeer vaak
	hypochloremie			vaak
	hypochloremisch alkalose			zeer zelden
	hypokaliëmie			vaak
	hypomagnesiëmie			vaak
	hyponatriëmie			vaak
	hyperamylasemie			vaak
Psychische stoornissen	apathie			zelden
	depressie			zelden
	rusteloosheid			zelden
	slaapstoornissen			zelden
Zenuwstelselaandoeningen	verwardheid			vaak
	convulsies			zelden
	bewustzijnsstoringsen (zoals bewusteloosheid)	zelden		
	duizeligheid/licht gevoel in het hoofd	vaak	vaak	vaak
	hoofdpijn	vaak	vaak	zelden
	verlies van eetlust			soms
	paresthesieën			zelden
	posturale duizeligheid	soms		
	slaperigheid	soms		
	syncope	soms		
Oogaandoeningen	verminderde traanvorming			zelden
	tijdelijk wazig zicht			zelden
	verslechtering van bestaande myopie			soms

	acute myopie, acuut gesloten hoek glaucoma, choroïdale effusie			niet bekend
	xanthopsie			zelden
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	vertigo	soms	soms	zelden
Hartaandoeningen	angina pectoris		soms	
	hartritmestoornissen			zelden
	palpitaties	soms		
Bloedvataandoeningen	embolie			zelden
	hypotensie	soms	zelden	
	necrotische angiitis (vasculitis, cutane vasculitis)			zelden
	orthostatische hypotensie	soms		soms
	trombose			zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	bronchitis		vaak	
	hoesten	soms	vaak	
	dyspneu			zelden
	interstitiële pneumonie			zelden
	faryngitis		vaak	
	longoedeem			zelden
	ademnood			soms
	rinitis		vaak	
	acute respiratory distress-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)			zeer zelden
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	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		
Lever- en galaandoeningen	auto-immuunhepatitis**		niet bekend	
	acute cholecystitis			zelden
	geelzucht (intrahepatische cholestatische icterus)			zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	allergische dermatitis		soms	
	anafylactische huidreacties			zelden
	angioneurotisch oedeem	zelden	zelden	
	cutane lupus erythematoses-achtige reacties			zelden
	eczeem	soms		
	erytheem			soms
	exantheem		soms	

	fotosensibiliteitsreacties			soms
	pruritus		soms	soms
	purpura			soms
	(huid)uitslag	soms	soms	soms
	reactivatie van cutaan lupus erythematosus			zelden
	toxische epidermale necrolyse			zelden
	urticaria	zelden	soms	soms
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	artralgie	soms		
	artritis		vaak	
	rugpijn	soms	vaak	
	spierspasmen	soms	zelden	
	spierzwakte			zelden
	myalgie	soms	soms	
	pijn in de ledematen	soms		
	parese skeletpijn		vaak	zelden
Nier- en urinewegaandoeningen	acuut nierfalen	zelden	zelden	
	hematurie	soms	vaak	
	interstitiële nefritis			zelden
	nierinsufficiëntie		zelden	
	verstoorde nierfunctie			zelden
urineweginfectie			vaak	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	erectiestoornissen	soms		soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	asthenie	vaak	soms	
	borstpijn	vaak	vaak	
	gezichtsoedeem		soms	
	vermoeidheid	vaak	vaak	
	koorts			zelden
	griepachtige symptomen		vaak	
	lethargie		zelden	
	malaise	zelden	soms	
	pijn		vaak	
	perifeer oedeem	vaak	vaak	
zwakte	soms			
Onderzoeken	Alanine-aminotransferasewaarden verhoogd	soms		
	Aspartaat-aminotransferasewaarden verhoogd	soms		
	Serumcalciumwaarden verhoogd	soms		
	Serumcreatinine verhoogd	soms	zelden	vaak
	Serum creatine fosfokinasewaarden verhoogd		vaak	
	Serumglucosewaarden verhoogd	soms		

	hematocrietwaarden gedaald	zelden		
	hemoglobinewaarden gedaald	zelden		
	Serumlipidenwaarden verhoogd	soms		
	Serumkaliumwaarden verlaagd	soms		
	Serumkaliumwaarden verhoogd	soms		
	Serumureumwaarden verhoogd	soms	vaak	vaak
	Serum ureum stikstofwaarden verhoogd	zelden		
	Serum-urinezuur, verhoogd	zelden		
	Gamma-glutamyltransferasewaarden verhoogd	soms		
	stijging van de leverenzymen		vaak	

Rabdomyolyse werd in enkele alleenstaande gevallen gemeld bij gelijktijdige inname met angiotensine II-receptorblokkers.

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

** 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.

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 olmesartanmedoxomil/hydrochloorthiazide. De patiënt moet nauwgezet bewaakt worden en de behandeling moet symptomatisch en ondersteunend zijn. De behandeling hangt af van de tijd sinds de inname en van de ernst van de symptomen. Voorgestelde maatregelen omvatten het opwekken van braken en/of een maagspoeling. Actieve kool kan nuttig zijn bij de behandeling van een overdosis. Serumelektrolytenwaarden en creatininewaarden moeten regelmatig gecontroleerd worden. Als hypotensie optreedt, dient de patiënt in rugligging te worden geplaatst en zout- en volumesuppletie dient snel toegediend te worden.

De meest waarschijnlijke effecten van overdosering met olmesartanmedoxomil zijn hypotensie en tachycardie; een bradycardie kan ook optreden. Een overdosering met hydrochloorthiazide gaat gepaard met een verlies aan elektrolyten (hypokaliëmie, hypochloriëmie) en dehydratie ten gevolge van de excessieve diurese. De meest voorkomende symptomen van een overdosering zijn

misselijkheid en slaperigheid. Hypokaliëmie kan leiden tot spierspasme en/of hartritmestoornissen geassocieerd met gelijktijdig gebruik van digitalis-glycosiden 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: Middelen die werken op het renine-angiotensinesysteem, Angiotensine II-receptor antagonist en diuretica, ATC-Code: C09DA08

Werkingsmechanisme / farmacodynamische effecten:

Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Sandoz is een combinatie van een angiotensine II-receptorantagonist, olmesartanmedoxomil, en een thiazide-diureticum, hydrochloorthiazide. De combinatie van deze twee geneesmiddelen heeft een complementair antihypertensief effect waardoor de bloeddruk meer verlaagd wordt dan waartoe elk van deze stoffen op zichzelf toe in staat is.

Een eenmaal daagse dosering Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Sandoz zorgt voor een effectieve en gelijkmatige verlaging van de bloeddruk gedurende 24 uur.

Olmesartanmedoxomil is een oraal toegediende, actieve, selectieve angiotensine II-receptor (type AT1) antagonist. Angiotensine II is het primair vaso-actief hormoon van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem 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 aldosteronsecretie van 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 synthesroute 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-aldosteronconcentraties.

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

Een eenmaal daagse dosering van olmesartanmedoxomil geeft effectieve en gelijkmatige daling van de bloeddruk gedurende 24 uur. Een eenmaal daagse dosis geeft soortgelijke dalingen van de bloeddruk als tweemaal daags doses bij dezelfde totale dagelijkse dosering.

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 olmesartanmedoxomil op de mortaliteit en morbiditeit is nog niet bekend.

De “Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention” (ROADMAP) studie bij 4.447 patiënten met type 2-diabetes, normo-albuminurie en ten minste één additionele cardiovasculaire risicofactor, onderzochten of een behandeling met olmesartan het ontstaan van micro-albuminurie kon vertragen. Gedurende de mediaan opvolgingsperiode van 3,2 jaar kregen de patiënten ofwel olmesartan of placebo samen met andere antihypertensiva, ACE-inhibitoren en ARB's uitgezonderd.

Op het primaire eindpunt, toonde de studie een significante vermindering van het risico aan voor het ontstaan van micro-albuminurie bij gebruik van olmesartan. Na correctie voor de bloeddruk verschillen, was deze vermindering echter niet langer statistisch significant. 8,2% (178 op 2.160) van de patiënten in de olmesartangroep en 9,8% (210 op 2.139) in de placebogroep ontwikkelden micro-albuminurie. Wat de secundaire eindpunten betreft, kwamen cardiovasculaire aandoeningen voor bij 96 patiënten (4,3%) met olmesartan bij 94 patiënten (4,2%) met placebo. De incidentie van de cardiovasculaire mortaliteit was hoger met olmesartan in vergelijking tot de placebobehandeling (15 patiënten (0,7%) versus 3 patiënten (0,1%)), dit ondanks vergelijkbare ratio's voor niet-fatale stroke (14 patiënten (0,6%) versus 8 patiënten (0,4%)), niet-fataal myocardinfarct (17 patiënten (0,8%) versus 26 patiënten (1,2%)) en niet-cardiovasculaire mortaliteit (11 patiënten (0,5%) versus 12 patiënten (0,5%)). De algemene mortaliteit met olmesartan was numeriek verhoogd (26 patiënten (1,2%) versus 15 patiënten (0,7%)), wat vooral het gevolg was van het hoger aantal fatale cardiovasculaire aandoeningen.

Het “Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial” (ORIENT) onderzocht het effect van olmesartan op de renale en cardiovasculaire bevindingen bij 577 gerandomiseerde Japanse en Chinese type 2-diabetespatiënten met progressieve nefropathie. Tijdens de mediaan opvolgingsperiode van 3,1 jaar, kregen patiënten ofwel olmesartan ofwel placebo samen met andere antihypertensiva, waaronder ACE-inhibitoren.

Het primair meervoudig eindpunt (tijd tot de eerste verdubbeling van het serumcreatininewaarden, 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 meervoudig cardiovasculair eindpunt kwam voor bij 40 met olmesartan behandelde patiënten (14,2%) en bij 53 met 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-fatale 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. Daardoor stijgt het verlies aan kalium en bicarbonaat via de urine en dalen de serumkaliumwaarden. De renine-aldosteron koppeling wordt geregeld door angiotensine II. Het toevoegen van een angiotensine II-receptorantagonist neigt daardoor het kaliumverlies door thiazide-diuretica om te keren. Het diuretisch effect wordt na 2 uur merkbaar en een maximale diuretische activiteit wordt 4 uur na inname van hydrochloorthiazide bereikt en de werking houdt 6 tot 12 uur aan.

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid:

De combinatie van olmesartanmedoxomil en hydrochloorthiazide geeft een additieve daling van de bloeddruk die doorgaans toeneemt met de dosis van elk van de componenten. In gepoolde placebo-gecontroleerde studies werd, na correctie van de placebo-waarden, een systolisch/diastolische bloeddrukdaling waargenomen van 12/7 mmHg en 16/9 mmHg na toediening van respectievelijk 20/12,5 mg en 20/25 mg olmesartanmedoxomil/hydrochloorthiazide. Leeftijd en geslacht hadden geen klinisch relevante invloed op de reactie op een olmesartanmedoxomil/hydrochloorthiazide combinatiebehandeling.

Wanneer aan patiënten bij wie de bloeddruk onvoldoende gecontroleerd is door olmesartanmedoxomil 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 olmesartanmedoxomil monotherapie uitgangswaarden. Wanneer de additionele gemiddelde systolische/diastolische bloeddrukdalingen op een conventionele manier 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 uitgangswaarden.

De werkzaamheid van de combinatie olmesartanmedoxomil/hydrochloorthiazide bleef gehandhaafd gedurende een langetermijn behandeling (1 jaar). Het stopzetten van de olmesartanmedoxomil therapie, al dan niet met een gelijktijdige hydrochloorthiazide therapie, resulteerde niet in een terugkerende hypertensie.

De effecten van een vaste dosis combinatietherapie olmesartanmedoxomil/hydrochloorthiazide op de mortaliteit en de cardiovasculaire morbiditeit zijn momenteel nog onbekend.

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). Bijkomende informatie:

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

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.

In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten.

Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

Olmesartan medoxomil

Olmesartan medoxomil is een prodrug. Tijdens de absorptie uit het maagdarmkanaal wordt het snel door esterasen uit de darmmucosa en in het portale bloed omgezet in olmesartan, de farmacologisch actieve metaboliet. Er is geen onaangetaste olmesartanmedoxomil 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 olmesartanmedoxomil. De olmesartan plasmaconcentraties stijgen ongeveer lineair bij toenemende enkelvoudige orale doseringen tot zo'n 80 mg.

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

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

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

Hydrochloorthiazide

De gemiddelde tijd om de maximale plasmaconcentratie aan hydrochloorthiazide te bereiken bedraagt 1,5 tot 2 uur na orale inname van olmesartanmedoxomil/hydrochloorthiazide combinatiepreparaat.

Hydrochloorthiazide is voor 68% gebonden aan de plasma-eiwitten en het schijnbaar distributievolume bedraagt 0,83 – 1,14 liter/kg.

Biotransformatie en eliminatie

Olmesartanmedoxomil

De totale plasmaklaring was 1,3 liter/uur (CV, 19%) en was relatief langzaam vergeleken met de hepatische bloedstroom (ca. 90 liter/uur). Na een enkele orale dosering van ¹⁴C-gemerkt olmesartanmedoxomil, 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 hepatobiliaire excretie (ca. 60%). Alle radioactiviteit werd geïdentificeerd als olmesartan. Geen andere significante metaboliet werd gevonden. Het enterohepatische hergebruik 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 varieerde tussen de 10 en 15 uur na herhaalde orale toediening. De steady state werd na de eerste paar toedieningen bereikt en er was geen verdere accumulatie na 14 dagen van herhaald doseren. De renale klaring was circa 0,5-0,7 liter per uur en deze was dosisonafhankelijk.

Hydrochloorthiazide

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

Olmesartanmedoxomil/hydrochloorthiazide

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

Farmacokinetische eigenschappen bij speciale populaties

Ouderen (65 jaar en ouder)

Bij hypertensieve patiënten nam de AUC in steady state toe met ca. 35% bij ouderen (65-75 jaar) en met ca. 44% bij ouderen van ≥ 75 jaar, vergeleken met de jongere leeftijdsgroep (zie rubriek 4.2). Een beperkte hoeveelheid data suggereert dat de systemische klaring van hydrochloorthiazide verminderd is bij zowel gezonde als hypertensieve oudere mensen, vergeleken met jonge, gezonde vrijwilligers.

Nierinsufficiëntie

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

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 milde tot matige leverinsufficiëntie vergeleken met gezonde personen uit de controlegroep. Het ongebonden deel van olmesartan 2 uur na inname bij gezonde personen, patiënten met milde en 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 vergeleken met gezonde personen uit de controlegroep. De gemiddelde C_{max} -waarden voor olmesartan bij de patiënten met leverinsufficiëntie en gezonde personen waren gelijk. Olmesartanmedoxomil is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Leverinsufficiëntie beïnvloedt de farmacokinetiek van hydrochloorthiazide niet significant.

Interacties met de werkzame stof

Colesevelam, galzuur afscheidende component: Bij gelijktijdige toediening van 40 mg olmesartanmedoxomil en 3750 mg colesevelam hydrochloride aan gezonde personen leidt dit tot 28% reductie van de C_{max} en tot 39% reductie van de AUC voor olmesartan. Het effect was minder uitgesproken, 4% en 15% reductie van de C_{max} en AUC respectievelijk, wanneer olmesartanmedoxomil toegediend werd 4 uur voor colesevelamhydrochloride. 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 olmesartanmedoxomil/hydrochloorthiazide werd gedurende 6 maanden onderzocht in een herhaalde orale dosis toxiciteitsstudie bij honden en ratten.

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

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

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

Het carcinogene potentieel van een combinatie van olmesartan medoxomil en hydrochloorthiazide werd niet onderzocht aangezien er geen bewijs was van relevante carcinogene effecten voor de twee afzonderlijke componenten onder klinische gebruiksomstandigheden.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

lactosemonohydraat
microkristallijn cellulose
laag gesubstitueerde hydroxypropylcellulose
hydroxypropylcellulose
magnesiumstearaat

Tabletomhulling:

polyethyleenglycol
hydroxypropylmethylcellulose
titaniumdioxide (E 171)
geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Sandoz is verpakt in de volgende verpakkingsgrootten:

Al//AL blisterverpakkingen: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90 en 98 filmomhulde tabletten.

PVC/PVDC//AL blisterverpakkingen: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90 en 98 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Sandoz 20 mg/12,5 mg	RVG 117754
Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Sandoz 20 mg/25 mg	RVG 117755

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 maart 2016.

Datum van laatste verlenging: 30 april 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 4.4, 5.3, 6.6, 9: 9 november 2022