1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg:
Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg olmesartanmedoxomil en 12,5 mg hydrochloorthiazide.
Hulpstof met bekend effect: Elke filmomhulde tablet bevat 118mg lactosemonohydraat.

Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/25 mg:
Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg olmesartanmedoxomil en 25 mg hydrochloorthiazide.
Hulpstof met bekend effect: Elke filmomhulde tablet bevat 105,5 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg:
Rood-gele, ronde (diameter 8,5 mm), biconvexe filmomhulde tabletten met de inscriptie 'K' aan één zijde en ‘23' aan de andere zijde.

Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/25 mg:
Roze, ronde (diameter 8,5 mm), biconvexe filmomhulde tabletten met de inscriptie ‘K’ aan één zijde en ‘24’ aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Aurobindo vaste dosiscombinatie is aangewezen bij volwassen patiënten bij wie olmesartanmedoxomil alléén de bloeddruk onvoldoende onder controle brengt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering:

Volwassenen
Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Aurobindo dient niet gebruikt te worden als aanvangstherapie, maar is bedoeld voor patiënten bij wie olmesartanmedoxomil 20 mg alléén de bloeddruk onvoldoende onder

controle brengt. Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Aurobindo wordt éénmaal per dag ingenomen, al dan niet met voedsel.

Indien de klinische toestand van de patiënt dit vereist, is het mogelijk direct 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.

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

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

Ouderen (65 jaar of ouder)
Bij oudere mensen wordt dezelfde combinatiedosis aangeraden als bij volwassenen.

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

Leverinsufficiëntie
Bij patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie moet olmesartanmedoxomil/hydrochloorthiazide met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden (zie rubriek 4.4, 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 leverfunctiestoornis 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 leverstoornis.

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

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van olmesartanmedoxomil/hydrochloorthiazide bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening:
De tablet moet ingeslikt worden met voldoende vloeistof (bijv. 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 stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor andere sulfonamiden-afgeleide substanties (daar hydrochloorthiazide een van de sulfonamiden afgeleid geneesmiddel is).

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 rubriek 4.4 en 4.6).

Het gelijktijdig gebruik van Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Aurobindo met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1.73 m^2) (zie rubriek 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 vooraleer olmesartanmedoxomil/hydrochloorthiazide 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 (bijv. 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-aldosteronsysteem beïnvloeden.

Nierinsufficiëntie en niertransplantatie:
Olmesartanmedoxomil/hydrochloorthiazide 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 lichte tot matige nieraandoening (creatinineklaring ≥ 30 ml/min, < 60 ml/min). Bij dergelijke patiënten kan olmesartanmedoxomil/hydrochloorthiazide 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 nierinsufficiëntie. Indien progressieve nierinsufficiëntie manifest wordt, dient de behandeling nauwkeurig te worden herbeoordeeld en zal het stoppen van de diuretische therapie overwogen worden. Er is geen ervaring met de toediening van olmesartanmedoxomil/hydrochloorthiazide bij patiënten met een recente niertransplantatie.

Intestinaal angio-oedeem

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

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)
Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd. ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

Leverinsufficiëntie:
Op dit moment is er geen ervaring met het gebruik van olmesartanmedoxomil bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Bovendien kunnen kleine veranderingen in de waterhuishouding en de elektrolyt-balans gedurende de thiazide-therapie aanleiding geven tot levercoma bij patiënten met leverinsufficiëntie of een progressieve leveraandoening. Daarom moet men nauwlettend te werk gaan bij patiënten met een licht tot matige verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2). Het gebruik van olmesartanmedoxomil/hydrochloorthiazide is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, cholestase en galblaasobstructie (zie rubriek 4.3, 5.2).

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

Primair aldosteronisme:
Patiënten met primair aldosteronisme reageren in het algemeen niet op antihypertensiva die hun werking uitoefenen door inhibitie van het renine-angiotensine-systeem. Het gebruik van olmesartanmedoxomil/hydrochloorthiazide 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 hypoglycemiërende geneesmiddelen nodig zijn (zie rubriek 4.5). Tijdens behandeling met thiaziden kan een latente 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 hyperuricemie voorkomen of kan het ontstaan van manifeste jicht bespoedigd worden.

Verstoring van het elektrolytenevenwicht:
Bij elke patiënt die een diureticatherapie volgt, moeten regelmatig de serumelektrolytenwaarden bepaald worden.

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

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

Daarentegen kan door de olmesartanmedoxomil-component van olmesartanmedoxomil/hydrochloorthiazide hyperkaliëmie veroorzaakt worden door antagonisme van de angiotensine-II-receptoren (AT1). Dit kan met name voorkomen indien er sprake is van nierinsufficiëntie en/of hartfalen en diabetes mellitus. Bij risicopatiënten wordt een nauwgezette controle van het serumkalium aanbevolen. Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers en andere medicijnen die het serumkalium kunnen doen stijgen (bijv. heparine) mogen, zei het voorzichtig, samen met olmesartanmedoxomil/hydrochloorthiazide gebruikt worden (zie rubriek 4.5).

Er zijn geen aanwijzingen dat olmesartanmedoxomil 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 zijn van een verborgen hyperparathyreoïdie. De thiazide-therapie 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 met andere geneesmiddelen die zowel angiotensine-II-receptorantagonisten als thiaziden bevatten, wordt het gelijktijdig gebruik van olmesartanmedoxomil/hydrochloorthiazide en lithium niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Sprue-like enteropathie:
Zeer zelden komt bij patiënten die olmesartan nemen een ernstige vorm van chronische diarree met substantieel gewichtsverlies voor. De klachten beginnen van enkele maanden tot jaren na het opstarten van de therapie en worden mogelijk veroorzaakt door een lokaalvertraagde overgevoeligheidsreactie. Een intestinale biopsie bij de getroffen patiënten toont vaak een villiatrofie aan. Indien een patient deze sympthomen onwikkelt 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:
Sulfonamide- of sulfonamidederivaten kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect voorbijgaande myopie en acuut nauwe-kamerhoekglaucoom. Symptomen hiervan zijn een acuut verminderd zicht of oogpijn. Kenmerkend is dat deze symptomen optreden binnen enkele uren tot

weken na de eerste inname van het geneesmiddel. Onbehandeld acuut gesloten hoek glaucoom kan leiden tot een blijvend verlies van het zicht. Als eerste stap wordt de geneesmiddelen inname zo snel als mogelijk stopgezet. Een onmiddellijke medische of chirurgische interventie moet overwogen worden als de intra-oculaire druk niet onder controle kan gebracht worden. Allergie voor sulfonamiden of penicilline is een risico verhogende factor om acuut gesloten hoek glaucoom te ontwikkelen.

Etnische verschillen:
Net als voor alle andere angiotensine-II-receptor antagonisten, is het bloeddruk-verlagend 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 moet niet gestart worden tijdens zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een alternatieve anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de angiotensine-II-receptor antagonist- therapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met angiotensine-II-receptor antagonisten onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig begonnen worden met een alternatieve therapie (zie rubriek 4.3 en 4.6).

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

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 dit medicijn 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.

Overige:
Er 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, 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 erythematosis bij gebruik van thiaziden-diuretica.

Dit geneesmiddel bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Totale-lactase-deficiëntie of glucose-galactose-malabsorptie, 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 olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide met lithium niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Indien gecombineerd gebruik noodzakelijk is, moet de concentratie lithium in het serum regelmatig gecontroleerd worden.

Gelijktijdig gebruik met voorzorg

Baclofen:
Potentiëring van het antihypertensieve effect kan voorkomen.

Niet Steroïdale Anti-Inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs):
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-receptor antagonisten verminderen.

Bij sommige patiënten met een belaste nierfunctie (bijv. gedehydrateerde patiënten of oudere mensen met gecompromitteerde nierfunctie) kan de gelijktijdige toediening van angiotensine-II-receptor antagonisten en middelen die het cyclo-oxygenase remmen, resulteren in een verdere verslechtering van de nierfunctie, inclusief een mogelijk acuut nierfalen, welke meestal reversibel is. Daarom zal de combinatie onder nauwlettend toezicht moeten worden toegediend, vooral bij oudere mensen. Patiënten moeten adequaat gehydrateerd zijn en de nierfunctie moet gecontroleerd worden bij aanvang van de therapie en periodieke controles daarna.

Gelijktijdig gebruik waarmee rekening gehouden moet worden

Amifostine:
Potentiëring van het antihypertensieve effect kan voorkomen.

Andere antihypertensiva:

Het bloeddrukverlagend effect van olmesartanmedoxomil/hydrochloorthiazide 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 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)

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 welke kalium bevatten of andere geneesmiddelen welke het serumkalium kunnen verhogen (b.v. heparine, ACE-inhibitoren) (Zie rubriek 4.4). Regelmatige controle van het serumkalium wordt aanbevolen wanneer olmesartanmedoxomil/hydrochloorthiazide samen met andere geneesmiddelen die de kaliumbalans beïnvloeden toegediend wordt.

Galzuur afscheidende component colesevelam:
Bij gelijktijdige toediening met de galzuur afscheidende component colesevelamhydrochloride vermindert de systemische blootstelling en piek plasmaconcentratie van olmesartan ende t1/2. De geneesmiddeleninteractie daalt wanneer olmesartanmedoxomil ten minste 4 uur voor colesevelam hydrochloride 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 gezien.

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.

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, carbenoxolone, penicilline-G-natrium of salicylzuurderivaten). Dergelijk gelijktijdig gebruik wordt derhalve niet aanbevolen.

Gelijktijdig gebruik met voorzorg

Calciumzouten:
Thiazide-diuretica kunnen de serumcalciumspiegel verhogen doordat ze de uitscheiding van calcium verminderen. Indien het nodig is calciumsupplementen voor te schrijven dan moet ook het serumcalcium nagekeken worden en op basis hiervan zal de dosis van het supplement aangepast worden.

Cholestyramine en colestipol harsen:
In aanwezigheid van anionuitwisselende harsen is de opname van hydrochloorthiazide verminderd.

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

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

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

Niet-depolariserende skeletspierrelaxantia (bijv. tubocurarine):
Het effect van niet-depolariserende skeletspierrelaxantia kan versterkt worden door hydrochloorthiazide.

Anticholinergica (bijv. 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:
Het gebruik van metformine moet met voorzorg gebeuren wegens het risico op melkzuurvergiftiging door hydrochloorthiazide geïnduceerd nierfalen.

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

Bloeddrukverhogende amines (bijv. noradrenaline):
Het effect van bloeddrukverhogende amines kan verminderen.

Geneesmiddelen die gebruikt worden bij de behandeling van jicht (probenecid, sulfinpyrazone 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 thiaziden kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties op allopurinol verhogen.

Amantadine:
Thiaziden kunnen het risico op bijwerkingen veroorzaakt door amantadine verhogen.

Cytotoxische geneesmiddelen (bijv. cyclophosphamide, methotrexaat):
Thiaziden kunnen de renale excretie van cytotoxische geneesmiddelen verminderen en hun myelosuppressief effect versterken.

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

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

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap (zie rubriek 4.3):

Rekening houdend met de effecten op de zwangerschap, van elk van de werkzame stoffen van dit combinatiegeneesmiddel, wordt het gebruik van Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Aurobindo niet aangeraden tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Het gebruik van

Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Aurobindo is gecontra-indiceerd gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Olmesartanmedoxomil

Het gebruik van angiotensine-II-receptor antagonisten gedurende het eerste trimester van de zwangerschap wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Het gebruik van angiotensine-II-receptor antagonisten is gecontra-indiceerd gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 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, tenzij het voortzetten van de angiotensine-II-receptor antagonistentherapie noodzakelijk wordt geacht. 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-antagonisten gedurende 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 vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

Pasgeborenen van wie de moeder angiotensine-II-antagonisten hebben gebruikt dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Hydrochloorthiazide

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

Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van de farmacologische werkzaamheid van hydrochloorthiazide kan het gebruik hiervan tijdens het tweede en derde trimester de foetoplacentaire perfusie verstoren en leiden tot foetale en neonatale effecten zoals icterus, verstoring van de elektrolytenbalans en trombocytopenie.
Hydrochloorthiazide dient niet te worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie, omdat dit het risico op verminderd plasmavolume en placentaire hypoperfusie oplevert, terwijl het geen positieve invloed op het ziektebeeld heeft.

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

Borstvoeding

Olmesartanmedoxomil

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

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Hoge doseringen thiaziden veroorzaken een intense diurese, waardoor de melkproductie kan afnemen. Het gebruik van Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Aurobindo tijdens de borstvoeding wordt niet aangeraden. Als Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Aurobindo wordt gebruikt 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

Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Aurobindo kan een lichte tot matige invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die een bloeddrukverlagende therapie volgen kunnen zich soms duizelig of vermoeidheid voelen waardoor hun reactievermogen kan afnemen.

4.8 Bijwerkingen

De meest frequent gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling met olmesartanmedoxomil/hydrochloorthiazide 20/12,5 mg en 20/25 mg zijn 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 ≥ 65 jaar), het geslacht of het ras. Duizeligheid trad wel iets vaker op bij patiënten met een leeftijd ≥ 75 jaar.

Het veiligheidsprofiel van olmesartanmedoxomil/hydrochloorthiazide 40/12,5 mg en 40/25 mg werd in klinische studies onderzocht bij 3.709 patiënten die olmesartan in combinatie met hydrochloorthiazide ontvingen.

In onderstaande tabel staan de bijwerkingen die waargenomen zijn 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 bijwerkingen weer te geven: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1000, <1/100); zelden (≥1/10000, <1/1000); zeer zelden (<1/10000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA Systeem/orgaanklassen	Bijwerkingen	Frequentie		
		Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide	Olmesartan medoxomil	HCTZ
Infecties en parasitaire aandoeningen	Sialadenitis			Zelden
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief 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
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylactische reacties		Soms	Soms
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia			Soms
	Glykosurie			Vaak
	Hypercalciëmie			Vaak
	Hypercholesterolemie	Soms		Zeer vaak
	Hyperglycemie			Vaak
	Hyperkaliëmie		Zelden	

	Hypertriglyceridemie	Soms	Vaak	Zeer vaak
	Hyperurikemie	Soms	Vaak	Zeer vaak
	Hypochloriëmie			Vaak
	Hypochloremische alcalose			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
	Bewustzijnsstoringen (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, bijkomende 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 mediastinumaandoeningen	Bronchitis		Vaak	
	Hoesten	Soms	Vaak	
	Dyspneu			Zelden
	Interstitiële pneumonie			Zelden
	Faryngitis		Vaak	

	Rinitis		Vaak	
	Acute respiratory distress'-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)			Zeer zelden
Maagdarmstelselaandoeningen	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
	Sprue-like enteropathie (zie rubriek 4.4)		Zeer zelden	
	Intestinaal angio-oedeem		Zelden	
Lever- en galaandoeningen	Acute cholecystitis			Zelden
	Geelzucht (intra-hepatische cholestatische icterus)			Zelden
	Auto-immuunhepatisis*		Niet bekend	

Huid- en onderhuidaandoeningen	Allergische dermatitis		Soms	
	Anafylactische huidreacties			Zelden
	Angioneurotisch oedeem	Zelden	Zelden	
	Cutane erythematose-achtige reacties			Zelden
	Eczeem	Soms		
	Erytheem			Soms
	Exantheem		Soms	
	Fotosensibiliteitsreacties			Soms
	Pruritus		Soms	Soms
	Purpura			Soms
	Uitslag	Soms	Soms	Soms
	Re-activatie van lupus erythematodes			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			Zelden
	Skeletpijn		Vaak	
Nier- en urinewegaandoeningen	Acuut nierfalen	Zelden	Zelden	
	Hematurie	Soms	Vaak	
	Interstitiële nefritis			Zelden
	Nierinsufficiëntie		Zelden	
	Verstoorde nierfunctie			Zelden
	Urinebuisinfectie		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		
	Alanine amino-transferase verhoogd	Soms		

Onderzoeken	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 leverenzymen		Vaak	

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

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
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).

Er zijn gevallen van choroïdale effusie met gezichtsvelddefect gemeld na het gebruik van thiazide en thiazide-achtige diuretica.

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. 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 achteroverliggende positie gebracht te worden 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 dehydratatie ten gevolge van de excessieve diurese. De meest voorkomende symptomen van een overdosering zijn misselijkheid en slaperigheid. Hypokaliëmie kan aanleiding geven tot spierspasme en/of hartritmestoornissen geassocieerd met gelijktijdig gebruik van digitalisglycosiden of bepaalde anti-arrhythmica.

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

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

Een eenmaaldaagse dosering olmesartanmedoxomil/hydrochloorthiazide zorgt voor een effectieve en gelijkmatige verlaging van de bloeddruk gedurende 24 uur.

Olmesartanmedoxomil is een oraal toegediende, actieve, selectieve angiotensine-II-receptor (type AT_1)-antagonist. Angiotensine II is het primair vaso-actiefhormoon 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 natrium re-absorbtie in de nier. Olmesartan blokkeert de vasoconstrictie en de aldosteronsecretie door angiotensine II door zijn verbinding met de AT1-receptor in de weefsels te blokkeren, waaronder het vasculaire gladde spierweefsel

en de bijnier. De werking van olmesartan hangt niet af van de bron of de synthese-route van het angiotensine II. Het selectieve antagonisme van de angiotensine-II (AT1)-receptoren door olmesartan resulteert in een verhoging van de plasmareninespiegels en angiotensine-I en –II-concentraties en enige daling van de plasma-aldosteronconcentratie.

Bij hypertensie veroorzaakt 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 plots gestopt wordt.

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

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

Het effect van 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-albuminuria en ten minste één additionele cardiovasculaire risicofactor, onderzocht 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, kon de studie een significante vermindering van het risico aantonen voor het ontstaan van micro-albuminurie ten voordele van olmesartan. Na correctie voor de BD verschillen, was deze vermindering echter niet langer statistisch significant. 8,2% (178 op 2160) van de patiënten in de olmesartangroep en 9,8% (210 op 2.139) in de placebogroep ontwikkelden micro-albuminurie.

Wat de secundaire eindpunten betreft, kwamen cardiovasculaire aandoeningen voor in 96 patiënten (4,3%) die behandeld zijn met olmesartan en 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%) vs. 3 patiënten (0,1%)), dit ondanks vergelijkbare ratio’s voor niet-fatale beroerte (14 patiënten (0,6%) vs. 8 patiënten (0,4%)), niet-fataal 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 de mediaan opvolgingsperiode van 3,1 jaar, kregen patiënten ofwel olmesartan ofwel placebo samen met andere antihypertensiva waaronder ACE-inhibitoren.

Het primair meervoudige eindpunt (tijd tot de eerste verdubbeling van het serumcreatinine, eind-stadium renale aandoening, overlijden door alle oorzaken) kwam voor bij 116 patiënten in de olmesartangroep (41,1%) en 129 patiënten in de placebogroep (45,4%) (HR 0.97 (95% BI 0.75 tot 1.24); p=0.791). Het secundair meervoudige

cardiovasculair eindpunt kwam voor bij 40 met olmesartan behandelde patiënten (14,2%) en 53 placebo behandelde patiënten (18,7%). Dit meervoudig cardiovasculair eindpunt omvatte cardiovasculair overlijden bij 10 (3,5%) patiënten die olmesartan kregen versus 3 (1,1%) patiënten die een placebo kregen, algemene mortaliteit 19 (6,7%) versus 20 (7,0%), niet-fatale beroerte 8 (2,8%) versus 11 (3,9%) en niet-fataal myocardinfarct 3 (1,1%) versus 7 (2,5%), respectievelijk.

Hydrochloorthiazide is een thiazide-diureticum. Het antihypertensieve mechanisme van thiazide-diuretica is nog niet volledig bekend. Thiazide-diurectica hebben een directe invloed op de elektrolyten re-absorbtie 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 daalt het serumkalium. De renine-aldosteronkoppeling wordt geregeld door angiotensine II. Het toevoegen van een angiotensine-II-receptor antagonist neigt daardoor het kaliumverlies door thiazidediuretica om te keren. Het diuretischeffect wordt na 2 uur merkbaar en een maximale diuretische activiteit wordt 4 uur na inname van hydrochloorthiazide bereikt en de werking houdt 6 tot 12 uur aan.

Epidemiologische studies hebben aangetoond dat een langdurige behandeling met hydrochloorthiazide als monotherapie 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 mm Hg en 16/9 mm Hg 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 mm Hg respectievelijk 12/7 mm Hg in vergelijking met de olmesartanmedoxomil-monotherapie baseline-gegevens. Wanneer de additionele gemiddelde systolische/diastolische bloeddrukdalingen op een conventionele manier werden gemeten, bedroegen de gemeten waarden 11/10 mm Hg respectievelijk 16/11 mm Hg op het eind van het doseringsinterval (‘at trough’) ten opzichte van de baselinewaarden.

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, gaf geen aanleiding tot “rebound” hypertensie.

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

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

Olmesartanmedoxomil:

Olmesartanmedoxomil is een pro-drug. Tijdens de absorptie uit het maagdarmkanaal wordt het door esterasen uit de darmmucosa en het portale bloed snel omgezet in de farmacologisch actieve metaboliet olmesartan. Er is geen intact 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 ongeveer 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 eiwitbinding-verdringingsinteracties 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 van 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 L/uur (CV, 19%) en was relatief langzaam vergeleken met de hepatische bloedstroom (ca. 90 L/uur). Na een enkele orale dosering ^{14}C -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 faeces. Op basis van de systemische beschikbaarheid van 25,6% kan worden berekend dat geabsorbeerd olmesartan geklaard wordt door zowel excretie via de nieren (ca. 40%) als hepato-biliaire excretie (ca. 60%). Alle radioactiviteit werd geïdentificeerd als olmesartan. Geen andere significante metaboliet werd gevonden. De enterohepatische recyclage van olmesartan is minimaal. Omdat een groot deel van olmesartan via de galwegen wordt uitgescheiden, is de toepassing ervan bij patiënten met een galwegobstructie 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 L/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 mensen (65 jaar en ouder):
Bij hypertensieve patiënten nam de AUC in steady state toe met ca. 35% bij oudere mensen (65-75 jaar) en met ca. 44% bij zeer oude mensen (≥ 75 jaar), vergeleken met de jongere leeftijdsgroep (zie rubriek 4.2).

Beperkte data suggereren dat de systemische klaring van 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 lichte, matige en ernstige nierinsufficiëntie vergeleken met gezonde personen uit de controlegroep (zie rubriek 4.2, 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 lichte tot matige leverinsufficiëntie vergeleken met gezonde personen uit de controlegroep. Het ongebonden deel van olmesartan 2 uur na inname bij gezonde personen, patiënten met lichte en matige leverinsufficiëntie was 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 rubriek 4.2, 4.4).

Leverinsufficiëntie beïnvloedt de farmacokinetiek van hydrochloorthiazide niet significant.

Geneesmiddeleninteracties
Galzuur afscheidende component colesevelam:
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 colesevelam hydrochloride. 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 ratten en honden.

Zoals voor elk van de individuele componenten en ook bij de andere geneesmiddelen uit deze klasse is de nier het belangrijkste toxicologisch doelorgaan van de combinatietherapie. De combinatie van 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 bloedcelparameters (erythrocyten, hemoglobine en hematocriet) alsook een afname van het gewicht van het hart.

Deze effecten werden ook waargenomen bij andere AT_1-receptor antagonisten 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.

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

Er was geen bewijs van teratogeniciteit bij muizen en ratten die met het 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 olmesartanmedoxomil/hydrochloorthiazide (zie rubriek 4.3, 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tablet kern:
Lactosemonohydraat
Microkristallijn cellulose
Hydroxypropylcellulose
Laag gesubstitueerd hydroxypropylcellulose
Magnesiumstearaat

Film-omhulling:
Hypromellose 2910
Titaandioxide (E171)
Talk
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Aurobindo filmomhulde tabletten zijn beschikbaar in polyamide-/aluminiumfolie/ PVC-aluminiumfolie blisterverpakkingen en HDPE-flessen met polypropyleen dop.

Verpakkingsgroottes:
Blisterverpakkingen: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 en 280 filmomhulde tabletten.
Eenheidsaflever-blisterverpakkingen: 10, 50 en 500 filmomhulde tabletten.
HDPE-flessen: 30, 100, 250 en 1000 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 te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn

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

Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/12,5 mg, filmomhulde tabletten RVG 117954
Olmesartanmedoxomil/Hydrochloorthiazide Aurobindo 20/25 mg, filmomhulde tabletten RVG 117956

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 september 2016
Datum van laatste verlenging: 20 augustus 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 22 januari 2025