

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord 40/12,5 mg filmomhulde tabletten
Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord 40/25 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg olmesartan medoxomil en 12,5 mg hydrochloorthiazide.
Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg olmesartan medoxomil en 25 mg hydrochloorthiazide.

Hulpstof met bekend effect:

Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord 40/12,5 mg filmomhulde tabletten bevatten 234 mg lactosemonohydraat.

Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord 40/25 mg filmomhulde tabletten bevatten 221 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Voor de 40/12,5 mg filmomhulde tablet: Rood-gele, ovale filmomhulde tabletten met de opdruk 'OH2' op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

Afmetingen bij benadering: Lengte 15,3 mm en breedte 7,1 mm

Voor de 40/25 mg filmomhulde tablet: Roze-achtige, ovale filmomhulde tabletten met de opdruk 'OH3' op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

Afmetingen bij benadering: Lengte 15,3 mm en breedte 7,1 mm

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord 40/12,5 mg en 40/25 mg vaste dosiscombinatie is geïndiceerd bij volwassen patiënten bij wie olmesartan medoxomil 40 mg alléén de bloeddruk onvoldoende onder controle brengt

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dosis Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord 40/12,5 mg of 40/25 mg is 1 tablet per dag.

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

Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord 40/25 mg mag worden toegediend aan volwassen patiënten bij wie Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord 40/12,5 mgmg alléén de bloeddruk onvoldoende onder controle brengt.

Gemakshalve kunnen patiënten die olmesartan medoxomil en hydrochloorthiazide apart innemen, worden overgezet op Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord 40/12,5 mg en 40/25 mg tabletten met dezelfde doses als de twee aparte tabletten.

Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord 40/12,5 mg en 40/25 mg kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Ouderen (65 jaar en ouder)

Bij oudere mensen wordt dezelfde combinatiedosis aangeraden als bij volwassenen. De bloeddruk moet nauwgezet worden gevolgd.

Nierinsufficiëntie

Het gebruik van Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min). Door de beperkte ervaring van het gebruik van hoge doses olmesartan medoxomil bij patiënten met een milde tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-60 ml/min) bedraagt de maximale dosering 20 mg olmesartan medoxomil eenmaal daags en wordt een regelmatige controle geadviseerd.

Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord 40/12,5 mg en 40/25 mg is daarom gecontra-indiceerd in elk stadium van nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3, 4.4, 5.2).

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een milde leverinsufficiëntie moet Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord 40/12,5 mg en 40/25 mg met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden (zie rubrieken 4.4, 5.2). Het is aan te raden om de bloeddruk en de nierfunctie nauwkeurig te volgen bij patiënten met leverinsufficiëntie die een diureticum en/of een ander bloeddrukverlagend middel nemen. Bij patiënten met een matige leverinsufficiëntie is het aangewezen om de therapie aan te vangen met 10 mg olmesartan medoxomil eenmaal per dag en bedraagt de maximale dagdosering 20 mg. Er is geen ervaring in het gebruik van olmesartan medoxomil bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie. Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord 40/12,5 mg en 40/25 mg mag daarom niet gebruikt worden bij patiënten met een matige tot ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3, 5.2), cholestase of bij een galobstructie (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord 40/12,5 mg en 40/25 mg bij kinderen en jongeren tot 18 jaar is nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

De tabletten dienen met voldoende drinken te worden ingenomen (bijv. een 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 een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, of voor andere van sulfonamiden afgeleide substanties (omdat hydrochloorthiazide een van sulfonamiden afgeleid geneesmiddel is).

Een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.4 en 5.2)

Refractaire hypokaliëmie, hypercalciëmie, hyponatriëmie en symptomatische hyperurikemie.

Matige of ernstige leverinsufficiëntie, cholestase en galwegobstructie (zie rubriek 5.2).

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

Het gelijktijdig gebruik van Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubriek 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Intravasculaire volumedepletie:

Symptomatische hypotensie, met name na de eerste dosis, kan optreden bij patiënten die volume- en/of natriumdepletie hebben als gevolg van intensieve behandeling met diuretica, diëtische zoutbeperking, diarree of braken. Dergelijke condities dienen te worden gecorrigeerd voordat met de behandeling van Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord begonnen wordt.

Overige condities met stimulatie van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem:

Bij patiënten bij wie de vaattonus en de nierfunctie voornamelijk afhangen van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (b.v. patiënten met ernstig hartfalen of onderliggende nierziekte, waaronder nierarteriestenose), is de behandeling met andere geneesmiddelen die dit systeem beïnvloeden, in verband gebracht met acute hypotensie, azotemie, oligurie, en in zeldzame gevallen met acuut nierfalen.

Renovasculaire hypertensie:

Patiënten met een bilaterale nierarteriestenose of een stenose in de arterie naar slechts één werkende nier lopen een groter risico op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie, als ze behandeld worden met geneesmiddelen die invloed hebben op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem.

Nierinsufficiëntie en niertransplantatie:

Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord mag niet gebruikt worden bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min). De maximale dosis bij patiënten met een milde tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30 - 60 ml/min) is 20 mg olmesartan medoxomil eenmaal per dag. Bij dergelijke patiënten kan Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord 20/12,5 mg en 20/25 mg toegediend worden mits de nodige voorzorgen in acht genomen worden en een periodieke controle van de serumkalium-, creatinine en urinezuurspiegels wordt aanbevolen. Thiazide-diuretica geassocieerde azotemie kan optreden bij patiënten met nierinsufficiëntie. Indien progressieve nierinsufficiëntie manifest wordt, dient de behandeling nauwkeurig opnieuw te worden beoordeeld en zal het stoppen van de diuretische therapie overwogen moeten worden.

Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord 40/12,5 mg en 40/25 mg is daarom gecontra-indiceerd in elk stadium van een nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Er is geen ervaring met de toediening van Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazide Accord bij patiënten die recent een niertransplantatie hebben ondergaan.

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:

Er is op dit moment geen ervaring in het gebruik van olmesartan medoxomil bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie. Bij patiënten met een matige leverinsufficiëntie is 20 mg olmesartan medoxomil de maximale dosis per dag.

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

Het gebruik van Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord 40/12,5 mg en 40/25 mg is hierdoor gecontra-indiceerd bij patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie, cholestase en galblaasobstructie (zie rubriek 4.3, 5.2). Voorzichtigheid is aangewezen bij patiënten met een milde leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Aorta- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie:

Zoals bij 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 zullen in de regel niet reageren op antihypertensiva die werken door remming van het renine-angiotensinesysteem. Het gebruik van Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord wordt daarom bij dergelijke patiënten niet aanbevolen.

Metabole en endocriene effecten:

Thiazide-diuretica kunnen de glucosetolerantie verminderen. Bij diabetici kunnen doseringsaanpassingen van insuline of een oraal hypoglykemicum nodig zijn (zie rubriek 4.5). Een latente diabetes mellitus kan zich gedurende therapie met thiaziden manifesteren.

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

Hyperurikemie kan optreden of een uitgesproken jicht kan worden versneld bij sommige patiënten die met thiaziden worden behandeld.

Verstoorde elektrolytenbalans;

Zoals geldt voor alle patiënten die met diuretica worden behandeld, dient periodieke bepaling van serumelektrolyten te worden uitgevoerd op geschikte tijdsintervallen.

Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen een verstoorde vocht- of elektrolytenbalans (inclusief hypokaliëmie, hyponatriëmie en hypochloremische alkalose) veroorzaken.

Waarschuwingssignalen van een verstoorde vocht- of elektrolytenbalans zijn een droge mond, dorst, zwakte, lethargie, sufheid, rusteloosheid, spierpijn of krampen, spierversmoedigheid, hypotensie, oligurie, tachycardie en gastrointestinale stoornissen zoals misselijkheid en braken (zie rubriek 4.8).

De kans op hypokaliëmie is het grootst bij patiënten met levercirrose, bij patiënten met een versnelde diurese, bij patiënten met een inadequate orale inname van elektrolyten en bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met corticosteroiden of ACTH (zie rubriek 4.5).

Daarentegen kan door de olmesartan medoxomil component van Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord hyperkaliëmie veroorzaakt worden door antagonisme van de angiotensine-II-receptoren (AT₁) en dan vooral bij nierinsufficiëntie en/of hartfalen en diabetes mellitus. Bij risicopatiënten wordt nauwgezette controle van het serumkalium aanbevolen. Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kalium bevattende zoutvervangers en andere geneesmiddelen die het serumkalium kunnen doen stijgen (bv. heparine) moeten met voorzichtigheid samen met de Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord combinatie gebruikt worden (zie rubriek 4.5).

Er is geen bewijs dat olmesartan medoxomil diureticageïnduceerde hyponatriëmie vermindert of voorkomt. Chloridedeficiëntie is doorgaans mild en vereist normaliter geen behandeling.

Thiaziden kunnen de urinaire calciumexcretie verminderen en een intermitterende en lichte stijging van het serumcalcium veroorzaken in afwezigheid van bekende stoornissen in het calciummetabolisme. Hypercalciëmie kan wijzen op een verborgen hyperparathyroïdie. De behandeling met thiaziden dient te worden gestaakt voor het uitvoeren van onderzoek op de bijnierschilddklierfunctie.

Voor thiaziden is aangetoond dat zij de urinaire excretie van magnesium kunnen verhogen, wat kan resulteren in hypomagnesiëmie.

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

Lithium:

Net zoals bij andere angiotensine-II-receptorantagonisten, wordt het gelijktijdig gebruik van lithium en Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

‘Sprue-achtige’ enteropathie:

Zeer zelden komt bij patiënten die olmesartan nemen een ernstige vorm van chronische diarree met substantieel gewichtsverlies voor. De klachten beginnen van enkele maanden tot jaren na het opstarten van de therapie en worden mogelijk veroorzaakt door een lokale vertraagde overgevoelighedsreactie. Een intestinale biopsie bij de getroffen patiënten toont vaak een atrofie van de villi aan. Indien een patiënt deze symptomen ontwikkelt tijdens een behandeling met olmesartan, en wanneer er geen andere etiologie uitgesproken aanwezig is, moet de olmesartan therapie onmiddellijk gestaakt worden en mag deze niet opnieuw opgestart 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 secundair gesloten kamerhoekglaucoom:

Hydrochloorthiazide, een sulfonamide, kan een idiosyncratische reactie veroorzaken, resulterend in choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, acute tijdelijke myopie en acuut gesloten kamerhoekglaucoom. Symptomen omvatten acute aanval van afgenomen gezichtsscherpte of oogpijn, meestal optredend binnen uren tot weken na de start van de inname van het geneesmiddel. Onbehandeld acuut gesloten kamerhoekglaucoom kan tot permanent verlies van het gezichtsvermogen leiden.

De primaire behandeling is het zo snel mogelijk staken van de behandeling met hydrochloorthiazide. Overwogen dient te worden of snelle medische of chirurgische behandeling nodig is als de intraoculaire druk niet onder controle is. Een van de risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut gesloten kamerhoekglaucoom kan zijn een voorgeschiedenis van sulfonamide- of penicilline-allergie.

Etnische verschillen:

Net als voor alle andere geneesmiddelen die angiotensine-II-receptorantagonisten bevatten geldt, is het bloeddruk-verlagend effect van Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord iets minder sterk bij patiënten met een donker gepigmenteerde huid dan bij patiënten met een lichte huidskleur, mogelijk vanwege een hogere prevalentie van een lage reninestatus bij de populatie hypertensieve mensen met een donker gepigmenteerde huid.

Zwangerschap:

Tijdens de zwangerschap mag een therapie met een angiotensine II-receptorantagonist niet opgestart worden. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een alternatieve anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij het voortzetten van de behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten onmiddellijk gestaakt te worden en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie (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 Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord 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:

Net als bij andere antihypertensiva kan bij patiënten met ischemische cardiopathie of ischemische cerebrovasculaire aandoeningen een excessieve bloeddrukdaling tot een myocardinfarct of CVA (beroerte) leiden.

Overgevoeligheidsreacties op hydrochloorthiazide kunnen optreden bij patiënten met of zonder voorgeschiedenis van allergie of bronchiaal astma, maar zijn waarschijnlijker bij patiënten met deze voorgeschiedenis.

Exacerbatie of activering van een systemische lupus erythematoses is gemeld bij het gebruik van thiazide-diuretica.

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie 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 de Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord combinatie:

Gelijktijdig gebruik niet aanbevelen

Lithium:

Reversibele toenames in serumlithiumconcentraties en toxiciteit zijn gemeld tijdens gelijktijdige toediening van lithium met ACE-remmers en zelden met angiotensine II-receptorantagonisten. Bovendien wordt de renale klaring van lithium verminderd door thiazide-diuretica, waardoor de kans op een lithiumintoxicatie stijgt. Daarom wordt de combinatie van Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord met lithium niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Indien gelijktijdig gebruik noodzakelijk is, wordt aanbevolen de serumlithiumspiegels nauwkeurig te controleren.

Gelijktijdig gebruik waarbij voorzichtigheid moet worden betracht

Baclofen:

Potentiëring van het antihypertensieve effect kan optreden.

Niet steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen:

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

Bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie (bv. gedehydrateerde patiënten of ouderen met een verminderde nierfunctie) kan het gelijktijdig toedienen van een angiotensine II-receptorantagonist en middelen die cyclo-oxygenase remmen, leiden tot een verdere verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen, dat meestal omkeerbaar is. Daarom dient deze combinatie voorzichtig te worden toegepast, vooral bij ouderen. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd zijn en het monitoren van de nierfunctie na aanvang van de combinatietherapie, en vervolgens periodiek, dient overwogen te worden.

Gelijktijdig gebruik waarmee rekening gehouden moet worden

Amifostine:

Potentiëring van het antihypertensieve effect kan optreden.

Andere antihypertensiva:

Het bloeddrukverlagend effect van Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord kan worden verhoogd door gelijktijdig gebruik van andere antihypertensiva.

Alcohol, barbituraten, narcotica of antidepressiva:

Er kan verergering van orthostatische hypotensie optreden.

Potentiële interacties gerelateerd aan olmesartan medoxomil

Gelijktijdig gebruik niet aanbevelen

ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren:

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en aliskiren, in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut

nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Geneesmiddelen die de kaliumspiegels beïnvloeden:

Op grond van ervaringen met het gebruik van andere geneesmiddelen die invloed hebben op het renine-angiotensinesysteem kan het gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutvervangingsmiddelen of andere geneesmiddelen die het serumkalium kunnen verhogen (b.v. heparine, ACE-remmers), leiden tot verhogingen van het serumkalium (zie rubriek 4.4). Indien geneesmiddelen die de kaliumbalans beïnvloeden gebruikt moeten worden in combinatie met Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord, wordt controle van het kalium-plasma-niveau aanbevolen.

Colesevelam, galzuur afscheidende component:

Bij gelijktijdige toediening met de galzuur afscheidende component colesevelam hydrochloride vermindert de systemische blootstelling en piek plasmaconcentratie van olmesartan en het vermindert de halfwaardetijd. De geneesmiddeleninteractie daalt wanneer olmesartan medoxomil ten minste 4 uur voor colesevelam hydrochloride toegediend werd. Het moet overwogen worden om olmesartan medoxomil ten minste 4 uur voor colesevelam hydrochloride toe te dienen (Zie rubriek 5.2).

Aanvullende informatie

Na behandeling met antacidum (aluminium/magnesium hydroxide) werd een geringe daling van de biologische beschikbaarheid van olmesartan gezien.

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

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

In vitro had olmesartan geen klinisch relevante remmende werking op de humane cytochroom P450 enzymen 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4 en had het geen of minimaal inducerende effecten op de activiteiten van cytochroom P450 van ratten. Er zijn geen klinisch relevante interacties te verwachten tussen olmesartan en geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door bovengenoemde cytochroom P450 enzymen.

Potentiële interacties gerelateerd aan 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 (bv. kaliuretische diuretica, laxantia, corticosteroiden, ACTH, amfotericine, carbenoxolon, penicilline-G-natrium of salicylzuurderivaten). Daarom wordt dergelijk gelijktijdig gebruik niet aangeraden.

Gelijktijdig gebruik waarbij voorzichtigheid moet worden betracht

Calciumzouten:

Thiazide-diuretica kunnen de serumcalciumspiegels verhogen door een verminderde excretie. Indien calciumsupplementen moeten worden voorgeschreven, dienen de serumcalciumspiegels te worden gecontroleerd en dient de calciumdosering te worden aangepast.

Cholestyramine en colestipol-harsen:

De absorptie van hydrochloorthiazide verslechtert in de aanwezigheid van anionuitwisselingsharsen.

Digitalisglycosiden:

Thiazidegeïnduceerde hypokaliëmie of hypomagnesiëmie kunnen het optreden van digitalisgeïnduceerde aritmie in de hand werken.

Geneesmiddelen die worden beïnvloed door stoornissen in het serumkalium:

Periodieke controle van het serumkalium en ECG wordt aanbevolen wanneer Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord tegelijkertijd wordt toegediend met geneesmiddelen die worden beïnvloed door stoornissen in het serumkalium (bv. digitalisglycosiden en anti-aritmica) en met de volgende geneesmiddelen die torsade de pointes (ventriculaire tachycardie) induceren (waaronder enkele antiaritmica), omdat hypokaliëmie een factor is die kan leiden tot torsade de pointes (ventriculaire tachycardie).

- Klasse Ia anti-aritmica (bv. kinidine, hydrokinidine, disopyramide).
- Klasse III anti-aritmica (bv. amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide).
- Enkele antipsychotica (bv. thioridazine, chloorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, cyamemazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, haloperidol, droperidol).
- Overige (bv. bepridil, cisapride, difemanil, erytromycine i.v., halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloraxine, terfenadine, vincamine i.v.).

Niet-depolariserende skeletspierrelaxantia (bv. tubocurarine):

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

Anticholinergica (bv. atropine, biperiden):

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

Antidiabetica (oraal en insuline):

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

Metformine:

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

Bètablokkers en diazoxide:

Het hyperglykemisch effect van bètablokkers en diazoxide kan door thiaziden worden versterkt.

Bloeddrukverhogende amines (bv. noradrenaline):

Het effect van bloeddrukverhogende amines kan worden verminderd.

Geneesmiddelen bij de behandeling van jicht (bv. probenecide, sulfinpyrazon en allopurinol):

Dosisaanpassing van uricosurica kan noodzakelijk zijn, aangezien hydrochloorthiazide de serumurinezuurspiegels kan verhogen. Verhoging van de dosering van probenecide of sulfinpyrazon kan noodzakelijk zijn. Gelijktijdige toediening van thiazide kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties op allopurinol verhogen.

Amantadine:

Thiaziden kunnen de kans op bijwerkingen veroorzaakt door amantadine vergroten.

Cytotoxische geneesmiddelen (bv. cyclofosfamide, methotrexaat):

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

Salicylaten:

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

Methyldopa:

Er bestaan geïsoleerde meldingen over hemolytische anemie die optrad bij gelijktijdig gebruik van hydrochloorthiazide en methyldopa.

Cyclosporine:

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

Tetracyclines:

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

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

Olmesartan medoxomil:

Het gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten gedurende het eerste trimester van de zwangerschap wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Het gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap is gecontra-indiceerd (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-receptorantagonisten kan het risico vergelijkbaar zijn bij deze klasse van geneesmiddelen. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een alternatieve anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij het voortzetten van de behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten onmiddellijk gestaakt te worden en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie.

Het is bekend dat blootstelling aan angiotensine-II receptorantagonisten gedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydramnïe, achterstand in schedelcalcificatie) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren. (Zie ook rubriek 5.3 'Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek'.) Als vanaf het tweede trimester van de zwangerschap blootstelling aan angiotensine II-receptorantagonisten 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 ook rubriek 4.3 en 4.4).

Hydrochloorthiazide:

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

Hydrochloorthiazide passeert de placenta.. Op basis van het farmacologisch werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik hiervan tijdens het tweede en derde trimester de foeto-placentaire perfusie verstoren en kunnen leiden tot foetale en neonatale effecten zoals icterus, verstoring van de

elektrolytenbalans en trombocytopenie.

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

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

Borstvoeding:

Olmesartan medoxomil:

Bij gebrek aan informatie is het gebruik van Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord tijdens de borstvoeding af te raden en gaat de voorkeur uit naar alternatieve therapieën met een beter bewezen veiligheidsprofiel tijdens de borstvoeding, zeker wanneer het een pasgeborene of vroeggeborene betreft.

Hydrochloorthiazide:

Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Hoge doseringen thiaziden veroorzaken een intense diurese en kunnen de melkproductie verminderen. Het gebruik van Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord tijdens de borstvoeding wordt niet aangeraden. Als Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord gebruikt wordt door een moeder die borstvoeding geeft, dan moet de dosis zo laag mogelijk gehouden worden.

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

Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord 40/12,5 mg en 40/25 mg heeft een geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid of vermoeidheid kunnen soms voorkomen bij bloeddrukverlagende therapie, welke het reactievermogen kunnen beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

De meest frequent gemelde bijwerkingen tijdens een behandeling met Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord 40/12,5 mg en 40/25 mg zijn hoofdpijn (2,9%), duizeligheid (1,9 %) en vermoeidheid (1,0 %).

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

De veiligheid van Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord 40/12,5 mg en 40/25 mg werd onderzocht in een klinische studie waarin 3709 patiënten olmesartan medoxomil in combinatie met hydrochloorthiazide kregen toegediend.

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

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

De volgende benamingen zijn gebruikt voor de classificatie van het optreden van bijwerkingen
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 / orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie		
		Olmesartan Medoxomil/Hydrochloor- thiazide Accord	Olmesartan	HCTZ
Infecties en parasitaire aandoeningen	Sialoadenitis			Zelden
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen) p poliepen)	<u>Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)</u>			Niet bekend
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen	Aplastische anemie			Zelden
	Beenmergdepressie			Zelden
	Hemolytische anemie			Zelden
	Leukopenie			Zelden
	Neutropenie/ Agranulocytose			Zelden
	Trombocytopenie		Soms	Zelden
Immuunsysteem- aandoeningen	anafylactische reacties		Soms	Soms
Voedings- en stofwisselingsaandoeningen	Anorexie			Soms
	Glucosurie			Vaak
	Hypercalciëmie			Vaak
	Hypercholesterolemie	Soms		Zeer vaak
	Hyperglykemie			Vaak
	Hyperkaliëmie		Zelden	
	Hypertriglyceridemie	Soms	Vaak	Zeer vaak
	Hyperurikemie	Soms	Vaak	Zeer vaak
	Hypochloriëmie			Vaak
	Hypochloremische alkalose			Zeer zelden
	Hypokaliëmie			Vaak
	Hypomagnesiëmie			Vaak
	Hyponatriëmie			Vaak
	Hyperamylasemie			Vaak
Psychische stoornissen	Apathie			Zelden
	Depressie			Zelden
	Rusteloosheid			Zelden
	Slaapstoornissen			Zelden
Zenuwstelsel- aandoeningen	Verwardheid			Vaak
	Convulsies			Zelden
	Bewustzijns- stoornissen (zoals verlies van bewustzijn)	Zelden		
	Duizeligheid/licht gevoel in het hoofd	Vaak	Vaak	Vaak
	Hoofdpijn	Vaak	Vaak	Zelden
	Gebrek aan eetlust			Soms
	Paresthesie			Zelden

	Posturale duizeligheid	Soms		
	Slaperigheid	Soms		
	Syncope	Soms		
Oogaandoeningen	Verminderde traanvorming			Zelden
	Tijdelijk wazig zicht			Zelden
	Verslechtering van reeds bestaande myopie			Soms
	Acute myopie, acuut nauwe kamerhoekglaucoom			Niet bekend
	Xanthopsie			Zelden
	Choroïdale effusie			Niet bekend
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vertigo	Soms	Soms	Zelden
Hartaandoeningen	Angina pectoris		Soms	
	Hartaritmieën			Zelden
	Hartkloppingen	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
Maagdarmstelselaandoeningen	Buikpijn	Soms	Vaak	Vaak
	Obstipatie			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-achtige’ enteropathie (zie rubriek		Zeer zelden

	4.4)			
Lever- en gal-aandoeningen	Acute cholecystitis			Zelden
	Geelzucht (intrahepatische cholestatische icterus)			Zelden
	Auto-immuunhepatitis*		Niet bekend	
Huid- en onderhuid- aandoeningen	Allergische dermatitis		Soms	
	Anafylactische huidreacties			Zelden
	Angio-neurotisch oedeem	Zelden	Zelden	
	Cutane lupus erythematodes-achtige reacties			Zelden
	Eczeem	Soms		
	Erytheem			Soms
	Exantheem		Soms	
	Fotosensibiliteitsreacties			Soms
	Pruritus		Soms	Soms
	Purpura			Soms
	Uitslag	Soms	Soms	Soms
	Reactivatie van cutaan lupus erythematodes			Zelden
	Toxische epidermale necrolyse			Zelden
	Urticaria	Zelden	Soms	Soms
Skeletspier-stelsel- en bindweefsel-aandoenin-gen	Artralgie	Soms		
	Artritis		Vaak	
	Rugpijn	Soms	Vaak	
	Spierspasmen	Soms	Zelden	
	Spierzwakte			Zelden
	Myalgie	Soms	Soms	
	Pijn in de extremiteiten	Soms		
	Parese			Zelden
	Skeletpijn		Vaak	
Nier- en urine-wegaandoeningen	Acuut nierfalen	Zelden	Zelden	
	Hematurie	Soms	Vaak	
	Interstitiële nefritis			Zelden
	Nierinsufficiëntie		Zelden	
	Nierfunctiestoornis			Zelden
	Urineweginfecties		Vaak	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Erectiestoornissen	Soms		Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie	Vaak	Soms	
	Pijn op de borst	Vaak	Vaak	
	Gezichtsoedeem		Soms	
	Vermoeidheid	Vaak	Vaak	
	Koorts			Zelden
	Griepachtige verschijnselen		Vaak	
	Lethargie		Zelden	
	Malaise	Zelden	Soms	
	Pijn		Vaak	

	Perifeer oedeem	Vaak	Vaak	
	Zwakte	Soms		
Onderzoeken	Alanine-aminotransferase verhoogd	Soms		
	Aspartaat-aminotransferase verhoogd	Soms		
	Serumcalcium verhoogd	Soms		
	Serumcreatinine verhoogd	Soms	Zelden	Vaak
	Serumcreatine fosfokinase verhoogd		Vaak	
	Serumglucose verhoogd	Soms		
	Hematocrietwaarden gedaald	Zelden		
	Hemoglobinewaarden gedaald	Zelden		
	Serumlipiden verhoogd	Soms		
	Serumkalium verlaagd	Soms		
	Serumkalium verhoogd	Soms		
	Bloed ureum verhoogd	Soms	Vaak	Vaak
	Bloedureumstikstof verhoogd	Zelden		
	Urinezuurtoename in het bloed	Zelden		
	Gamma-glutamyl transferase verhoogd	Soms		
Leverenzymen verhoogd		Vaak		

Een enkel geval van rhabdomyolyse werd gemeld bij een tijdelijk gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten.

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

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).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de effecten of behandeling van een overdosering van de Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord. De patiënt dient nauwkeurig geobserveerd te

worden en de behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn. De behandeling is afhankelijk van het tijdstip van inname en de ernst van de symptomen. Opwekken van braken en/of maagspoelen kunnen in overweging genomen worden. Actieve kool kan nuttig zijn bij de behandeling van overdosering. Serumelektrolyten en creatinine dienen frequent te worden gecontroleerd. Als hypotensie optreedt dient de patiënt in rugligging te worden geplaatst, en zout en volume suppletie dienen snel te worden toegediend.

De meest waarschijnlijke uitingen van overdosering met olmesartan medoxomil zijn hypotensie en tachycardie; bradycardie kan ook optreden. Overdosering met hydrochloorthiazide is geassocieerd met elektrolytendepletie (hypokaliëmie, hypochloremie) en uitdroging door excessieve diurese. De meest gebruikelijke tekenen van overdosering zijn misselijkheid en slaperigheid. Hypokaliëmie kan resulteren in spierspasmen en/of hartritme stoornissen aan het licht brengen geassocieerd met het gelijktijdig gebruik van digitalisglycosiden of bepaalde anti-aritmica.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacokinetische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme/farmacodynamische effecten

Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord is een combinatie van een angiotensine II-receptorantagonist, olmesartan medoxomil, en een thiazide-diureticum, hydrochloorthiazide. De combinatie van deze stoffen heeft een additieve antihypertensieve werking, en doet de bloeddruk in sterkere mate dalen dan de afzonderlijke stoffen.

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

Olmesartan medoxomil is een oraal werkzame, selectieve angiotensine II-receptor (type AT₁)-antagonist. Angiotensine II is het primaire vaso-actieve hormoon van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem en het speelt een belangrijke 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 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 leidt tot een verhoging van plasmareninespiegels en angiotensine I- en II-spiegels en in enige afname van de plasma-aldosteronconcentratie.

Bij hypertensie veroorzaakt olmesartan medoxomil een dosisafhankelijke, langdurige verlaging van de arteriële bloeddruk. Er is geen bewijs van hypotensie na de eerste dosering, van tachyfylixie tijdens langdurige behandeling of van rebound-hypertensie na abrupt stoppen van de therapie.

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

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

wordt waargenomen.

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

Tijdens de “Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention” (ROADMAP) studie bij 4447 patiënten met type 2 diabetes, normo-albuminuria en ten minste één additionele cardiovasculaire risicofactor, werd onderzocht of een behandeling met olmesartan het ontstaan van microalbuminurie kon vertragen. Gedurende de mediane opvolgingsperiode van 3,2 jaar, kregen de patiënten ofwel olmesartan of placebo samen met andere antihypertensiva met uitzondering van ACE-remmers en ARB's.

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

Wat de secundaire eindpunten betreft, kwamen cardiovasculaire aandoeningen voor in 96 patiënten (4,3%) die behandeld zijn met olmesartan en 94 patiënten (4,2%) die behandeld zijn 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 myocardinfarct (17 patiënten (0,8%) vs. 26 patiënten (1,2%)) en niet-cardiovasculaire mortaliteit (11 patiënten (0,5%) vs. 12 patiënten (0,5%)). De algemene mortaliteit met olmesartan was numeriek verhoogd (26 patiënten (1,2%) vs. 15 patiënten (0,7%)), wat vooral het gevolg was van het hoger aantal fatale cardiovasculaire aandoeningen.

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

Het primair meervoudig eindpunt (tijd tot de eerste verdubbeling van het serum creatinine, eindstadium renale aandoening, overlijden door alle oorzaken) kwam voor bij 116 patiënten in de olmesartan groep (41,1%) en 129 patiënten in de placebo groep (45,4%) (HR 0,97 (95% BI 0,75 tot 1,24); p=0,791). Het secundair meervoudig 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 mechanisme van het antihypertensieve effect van thiazide-diuretica is niet volledig bekend. Thiaziden beïnvloeden de renale tubulaire mechanismen van de reabsorptie van elektrolyten en verhogen direct de excretie van natrium en chloride in ongeveer gelijke hoeveelheden. De diuretische werking van hydrochloorthiazide vermindert het plasmavolume, verhoogt de plasma-renine activiteit, verhoogt de aldosteronsecretie met een daaropvolgende verhoging van het urinaire verlies aan kalium en bicarbonaat, en verlaagt het serumkalium. De renine-aldosteron koppeling wordt geregeld door angiotensine-II. Daardoor neigt het toevoegen van een angiotensine-II-receptorantagonist het kaliumverlies door thiazide-diuretica om te keren. Bij hydrochloorthiaziden treedt de werking binnen ongeveer 2 uur in, met een maximaal effect na ongeveer 4 uur na de dosis, en de werking houdt ongeveer 6 tot 12 uur aan.

Epidemiologische studies hebben aangetoond dat langdurige behandeling met hydrochloorthiazide monotherapie het risico van cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit verlaagt.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

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

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

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

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

Een dubbelblinde studie bij essentiële hypertensie onderzocht de effectiviteit van de Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord 40/12,5 mg combinatietherapie in vergelijking tot de olmesartan medoxomil 40 mg monotherapie. De gemiddelde diastolische bloeddruk (in zitpositie) werd als primaire werkzaamheidsparameter gehanteerd. De systolische/diastolische bloeddruk was gedaald met 31,9/18,9 mmHg in de combinatiegroep en met 26,5/15,8 mmHg in de monotherapiegroep ($p < 0,0001$) na 8 weken behandeling.

In de tweede fase van deze dubbelblinde niet gecontroleerde studie resulteerde een optitratie van de "non-responders" op olmesartan medoxomil monotherapie 40 mg naar de vaste dosiscombinatie van olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide 40/12,5 mg alsook van de vaste dosiscombinatie van olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide 40/12,5 mg naar de vaste dosiscombinatie van olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide 40/25 mg in een verdere relevante daling van de systolische/diastolische bloeddruk. Hierdoor werd aangetoond dat optitratie klinisch relevant is om bloeddrukcontrole te verbeteren.

Een tweede dubbelblind, gerandomiseerde en placebogecontroleerde studie onderzocht de effectiviteit van het toevoegen van hydrochloorthiazide aan de behandeling van patiënten waarvan de bloeddruk, na 8 weken monotherapie met olmesartan medoxomil 40 mg, onvoldoende onder controle was. De patiënten vervolgden hun monotherapie met olmesartan medoxomil 40 mg of hydrochloorthiazide 12,5 mg respectievelijk 25 mg werd toegevoegd voor een periode van 8 weken. Een vierde groep werd gerandomiseerd en kreeg de vaste dosiscombinatie van Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord 20/12,5 mg.

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

Het statistisch significante verschil in de reductie van de systolische bloeddruk tussen patiënten die de vaste de dosiscombinatie van olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide 40 mg/12,5 mg in

vergelijking tot patiënten die de vaste dosiscombinatie van olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide 20/12,5 mg ontvingen bedraagt 2,6 mmHg en is in het voordeel van de hogere dosis ($p=0,0255$). Het verschil in de diastolische bloeddruk bedroeg 0,9 mmHg. Ambulante bloeddrukmetingen gebaseerd op de gemiddelde schommelingen tijdens een 24-uurs meting overdag en 's nachts voor de diastolische en systolische bloeddruk bevestigden de conventioneel gemeten bloeddrukwaarden.

Nog een dubbelblind, gerandomiseerde studie vergeleek de effectiviteit van een combinatietherapie met de vaste dosiscombinatie van Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord 20/25 mg met de vaste dosiscombinatie van Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord 40/25 mg bij patiënten van wie de bloeddruk onvoldoende onder controle was na 8 weken behandelen met olmesartan medoxomil 40 mg.

Na 8 weken van combinatietherapie was de systolische/diastolische bloeddruk significant gereduceerd in vergelijking met de baseline met 17,1/10,5 mmHg in de groep met de vaste dosiscombinatie van Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord 20/25 mg en 17,4/11,2 mmHg in de groep met de vaste dosiscombinatie van Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord 40/25 mg. Het verschil tussen beide behandelde groepen was niet statistisch significant wanneer de bloeddruk conventioneel gemeten werd. Dit kan verklaard worden door het gekende "flat-dose response effect" bij angiotensine-II-receptorantagonisten zoals olmesartan medoxomil.

Een klinisch belangrijk en statistisch significant verschil ten voordele van de vaste dosiscombinatie van Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord 40/25 mg in vergelijking tot de vaste dosiscombinatie van Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord 20/25 mg werd vastgesteld tijdens een 24-uurs ambulante meting bij dag en bij nacht voor de diastolische en systolische bloeddruk.

Het antihypertensieve effect van de vaste dosiscombinatie van Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord was vergelijkbaar ongeacht de leeftijd, het geslacht of de diabetesstatus.

Overige informatie:

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

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

In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie.

Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

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

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

studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten. Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

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 ($\sim 25\ 000$ mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis ($\sim 100\ 000$ mg) (zie ook rubriek 4.4).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

Olmesartan medoxomil:

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

De gemiddelde piekplasmaconcentratie (C_{max}) van olmesartan wordt bereikt binnen 2 uur na orale dosering met olmesartan medoxomil en de olmesartan plasmaconcentraties stijgen ongeveer lineair bij toenemende enkele orale doseringen tot zo'n 80 mg.

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

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

Olmesartan heeft een sterke binding aan plasmaproteïne (99,7%), maar het potentieel voor klinisch significante eiwitbinding-verdringingsinteracties tussen olmesartan en andere gelijktijdig toegediende, sterk gebonden geneesmiddelen is laag (zoals bevestigd wordt door het ontbreken van klinisch significante interactie tussen olmesartan medoxomil en warfarine). De binding van olmesartan aan bloedcellen is te verwaarlozen. Het gemiddelde distributievolume 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 olmesartan medoxomil/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

Olmesartan medoxomil:

De totale plasmaklaring van olmesartan was 1,3 liter/uur (CV, 19%) en was relatief langzaam vergeleken met de hepatische bloedstroom (ca. 90 liter/uur). Na een enkele orale dosering ¹⁴C-gelabelled olmesartan medoxomil, werd 10 - 16% van de toegediende radioactiviteit in de urine uitgescheiden (de overgrote meerderheid binnen 24 uur na toediening van de dosis) en de rest in de faeces. Op basis van de systemische beschikbaarheid van 25,6% kan worden berekend dat geabsorbeerde 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.

De enterohepatische recycling van olmesartan is minimaal. Omdat een groot deel van olmesartan via de galwegen wordt uitgescheiden, is de toepassing bij patiënten met galwegobstructie gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

De terminale eliminatiehalfwaardetijd varieerde tussen de 10 en 15 uur na meerdere orale doseringen. De steady state werd bereikt na de eerste paar toedieningen 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 uitgescheiden in de urine als onveranderd actieve stof. Ongeveer 60% van de orale dosis wordt binnen 48 uur geëlimineerd in onveranderde vorm. De renale klaring bedraagt ongeveer 250-300 ml/min. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van hydrochloorthiazide is 10 tot 15 uur.

Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord

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

Farmacokinetische eigenschappen bij speciale populaties

Ouderen (65 jaar en ouder):

Bij hypertensieve patiënten nam de 'area under the curve' (AUC) van olmesartan 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 ouderen, vergeleken met jonge, gezonde vrijwilligers.

Nierinsufficiëntie:

Bij patiënten met nierinsufficiëntie nam de 'area under the curve' (AUC) van olmesartan 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 rubriek 4.2, 4.3 en 4.4). De maximale dosis bij patiënten met een milde tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30 - 60 ml/min) is 20 mg olmesartan medoxomil eenmaal per dag. Het gebruik van olmesartan medoxomil bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) wordt niet aangeraden.

De halfwaardetijd van hydrochloorthiazide is verlengd bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie:

Na een enkele orale toediening waren de 'area under the curve'-waarden (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 lichte en matige leverinsufficiëntie was respectievelijk 0,26%, 0,34% en 0,41%. Na een herhaalde toediening bij patiënten met een matige leverinsufficiëntie was de 'area under the curve' (AUC) 65% hoger dan bij de controlegroep. De gemiddelde

olmesartan C_{\max} -waarden bij patiënten met leverinsufficiëntie waren vergelijkbaar met deze van de groep met gezonde personen.

Bij patiënten met een matige leverinsufficiëntie is het aangewezen om de therapie aan te vangen met 10 mg olmesartan medoxomil eenmaal per dag en bedraagt de maximale dagdosis 20 mg. Olmesartan medoxomil is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2, 4.3 en 4.4). Leverinsufficiëntie beïnvloedt de farmacokinetiek van hydrochloorthiazide niet significant.

Geneesmiddelinteracties

Colesevelam, galzuur afscheidende component:

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De mogelijke toxiciteit van het combinatiepreparaat olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide werd gedurende 6 maanden onderzocht in een orale herhaalde dosis toxiciteitsstudie bij ratten en honden. Zoals voor elk van de individuele componenten en ook bij de andere geneesmiddelen uit deze klasse was de nier het belangrijkste toxicologische doelorgaan van de combinatietherapie. De combinatie van olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide veroorzaakte functionele veranderingen van de nier (toename van het ureumstikstof en creatinine in het bloed). Hoge doseringen veroorzaakten tubulaire degeneratie en regeneratie in de nieren van ratten en honden, waarschijnlijk door een verandering van de renale hemodynamiek (verminderde nierperfusie als gevolg van de hypotensie met tubulaire hypoxie en tubulaire celdegeneratie tot gevolg). De combinatie van olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide veroorzaakte bij ratten bovendien 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 AT_1 -receptorantagonisten en ACE-remmers. Ze lijken veroorzaakt te worden door de farmacologische werking van hoge doses olmesartan medoxomil en lijken geen klinische relevantie te hebben binnen de voor de mens aanbevolen therapeutische doseringen.

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

De mogelijke carcinogeniciteit van de combinatie olmesartan medoxomil en hydrochloorthiazide werd niet onderzocht, daar tijdens klinisch gebruik voor geen van beide individuele componenten een relevant carcinogeen effect aangetoond werd.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Hydroxypropylcellulose
Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Laag gesubstitueerde hydroxypropylcellulose
Magnesiumstearaat

Tabletomhulling:

Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Macrogol 3000
Talk
Geel ijzeroxide (E172)
Rood 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

Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord 40/25 mg en 40/12,5 mg filmomhulde tabletten zijn verpakt in Alu-Alu blisterverpakkingen à 10, 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 280 en 300 tabletten, of in Alu-Alu geperforeerde eenheidsafleververpakkingen à 10, 28, 50 en 500 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nederland

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

Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord 40/12,5 mg filmomhulde tabletten

RVG 119134

Olmesartan Medoxomil/Hydrochloorthiazide Accord 40/25 mg filmomhulde tabletten
RVG 119135

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 juli 2017

Datum van verlenging van de vergunning: 4 mei 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8; 3 maart 2022