

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 20 mg/5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten  
 Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten  
 Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/5 mg/25 mg filmomhulde tabletten  
 Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/10 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten  
 Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/10 mg/25 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

*Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 20 mg/5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten*

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg olmesartanmedoxomil, 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

*Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten*

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg olmesartanmedoxomil, 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

*Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/5 mg/25 mg filmomhulde tabletten*

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg olmesartanmedoxomil, 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat) en 25 mg hydrochloorthiazide.

*Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/10 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten*

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg olmesartanmedoxomil, 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

*Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/10 mg/25 mg filmomhulde tabletten*

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg olmesartanmedoxomil, 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat) en 25 mg hydrochloorthiazide.

### Hulpstof met bekend effect:

*Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 20 mg/5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten*

Elke filmomhulde tablet bevat 7,27 mg lactose (als lactose monohydraat).

*Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten*

Elke filmomhulde tablet bevat 14,54 mg lactose (als lactose monohydraat).

*Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/5 mg/25 mg filmomhulde tabletten*

Elke filmomhulde tablet bevat 14,54 mg lactose (als lactose monohydraat).

*Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/10 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten*

Elke filmomhulde tablet bevat 14,54 mg lactose (als lactose monohydraat).

*Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/10 mg/25 mg filmomhulde tabletten*

Elke filmomhulde tablet bevat 14,54 mg lactose (als lactose monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

PI_Text054304 1	- Updated:	Page 2 of 35
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Filmomhulde tablet (tablet)

*Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 20 mg/5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten*

Witte of bijna witte, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met afgeschuinde randen. Afmeting van de tablet: diameter: 8,5 mm ± 0,5 mm.

*Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten*

Licht bruinig-gele tot bruingele, biconvexe, capsulevormige filmomhulde tabletten, gegraveerd met C1 aan één kant van de tablet. Afmeting van de tablet: 15 mm ± 1 mm x 8 mm ± 1 mm.

*Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/5 mg/25 mg filmomhulde tabletten*

Licht rozig-oranje, biconvexe, capsulevormige filmomhulde tabletten, gegraveerd met C2 aan één kant van de tablet. Afmeting van de tablet: 15 mm ± 1 mm x 8 mm ± 1 mm.

*Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/10 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten*

Licht roze, biconvexe, capsulevormige filmomhulde tabletten, gegraveerd met C3 aan één kant van de tablet. Afmeting van de tablet: 15 mm ± 1 mm x 8 mm ± 1 mm.

*Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/10 mg/25 mg filmomhulde tabletten*

Licht grijsig-violette tot licht grijs-violette, biconvexe, capsulevormige filmomhulde tabletten, gekerfd aan beide zijden van de tablet. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses. Afmeting van de tablet: 15 mm ± 1 mm x 8 mm ± 1 mm.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

#### *Add-on therapie*

Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka is geïndiceerd bij volwassen patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle kan worden gebracht met de combinatie van olmesartan medoxomil en amlodipine, ingenomen als tweecomponentenformulering.

#### *Substitutietherapie*

Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka is geïndiceerd als substitutietherapie bij volwassen patiënten bij wie de bloeddruk voldoende onder controle wordt gehouden met de combinatie van olmesartan medoxomil, amlodipine en hydrochloorthiazide, ingenomen als een duo-preparaat (olmesartan medoxomil en amlodipine of olmesartan medoxomil en hydrochloorthiazide) en een mono-preparaat (hydrochloorthiazide of amlodipine).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

##### *Volwassenen*

De aanbevolen dosis van Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka is 1 tablet per dag.

#### *Add-on therapie*

PI_Text054304 1	- Updated:	Page 3 of 35
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 20 mg/5 mg/12,5 mg kan worden toegediend aan patiënten van wie de bloeddruk niet voldoende onder controle kan worden gehouden met behulp van 20 mg olmesartan medoxomil of 5 mg amlodipine als duo-preparaat.

Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/5 mg/12,5 mg kan worden toegediend aan patiënten van wie de bloeddruk niet voldoende onder controle kan worden gehouden met behulp van 40 mg olmesartan medoxomil en 5 mg amlodipine als duo-preparaat of aan patiënten van wie de bloeddruk niet voldoende onder controle kan worden gehouden met behulp van Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 20 mg/5 mg/12,5 mg.

Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/5 mg/25 mg kan worden toegediend aan patiënten van wie de bloeddruk niet voldoende onder controle kan worden gehouden met behulp van Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/5 mg/12,5 mg.

Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/10 mg/12,5 mg kan worden toegediend aan patiënten van wie de bloeddruk niet voldoende onder controle kan worden gehouden met behulp van 40 mg olmesartan medoxomil en 10 mg amlodipine als duo-preparaat of met Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/5 mg/12,5 mg.

Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/10 mg/25 mg kan worden toegediend aan patiënten van wie de bloeddruk niet voldoende onder controle kan worden gehouden met behulp van Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/10 mg/12,5 mg of met Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/5 mg/25 mg.

Aanbevolen wordt een stapsgewijze titratie van de individuele componenten uit te voeren voordat wordt overgegaan op triple-component combinatie. Als daar uit klinisch oogpunt aanleiding voor is, kan worden overwogen om direct van een duo-preparaat over te gaan naar een trio-preparaat.

### ***Substitutietherapie***

Patiënten die worden gecontroleerd op stabiele doses olmesartan medoxomil, amlodipine en hydrochloorthiazide die gelijktijdig worden ingenomen met een tweecomponentenformulering (olmesartan medoxomil en amlodipine of olmesartan medoxomil en hydrochloorthiazide) en een eencomponentformulering (hydrochloorthiazide of amlodipine) kunnen worden overgeschakeld op Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka met dezelfde componentdoses.

De maximale aanbevolen dosis van Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka is 40 mg/10 mg/25 mg per dag.

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

Voorzichtigheid is geboden, inclusief het vaker controleren van de bloeddruk, bij ouderen, vooral bij de maximale dosis van Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/10 mg/25 mg per dag.

Voorzichtigheid is geboden bij verhoging van de dosering bij ouderen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Er zijn zeer beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van olmesartan/amlodipine/HCTZ bij patiënten van 75 jaar of ouder. Extreme voorzichtigheid is geboden, inclusief het vaker controleren van de bloeddruk.

### ***Nierinsufficiëntie***

De maximale dosis bij patiënten met geringe tot matige nierinsufficiëntie (creatinine-klaring van 30 – 60 ml/min) is Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 20 mg/5 mg/12,5 mg, gezien de beperkte ervaringen met 40 mg olmesartan medoxomil doseringen bij dergelijke patiënten.

PI_Text054304 1	- Updated:	Page 4 of 35
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie wordt aanbevolen om de concentratie van kalium en creatinine te controleren.

Het gebruik van Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) wordt niet aanbevolen (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

#### *Leverinsufficiëntie*

Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka moet voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met geringe tot matige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Bij patiënten met matige leverinsufficiëntie mag de maximale dosis Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 20 mg/5 mg/12,5 mg eenmaal daags niet overschrijden. Bij patiënten met een verminderde leverfunctie wordt nauwgezette controle van de bloeddruk en de nierfunctie aanbevolen.

Zoals bij alle calciumantagonisten, is de halfwaardetijd van amlodipine verlengd bij patiënten met een verminderde leverfunctie en zijn er geen doseringsaanbevelingen vastgesteld.

Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka moet daarom bij deze patiënten met voorzichtigheid worden toegediend. De farmacokinetiek van amlodipine is niet onderzocht bij ernstige leverinsufficiëntie. Amlodipine moet worden gestart met de laagste dosis en langzaam worden getitreerd bij patiënten met een verminderde leverfunctie.

Het gebruik van Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3 en 5.2), cholestase of galwegobstructie (zie rubriek 4.3).

#### *Pediatrische populatie*

Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten jonger dan 18 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

#### Wijze van toediening

Het tablet moet worden doorgeslikt met een voldoende hoeveelheid vloeistof (bijv. een glas water). Het tablet mag niet worden stuk gekauwd en moet elke dag op hetzelfde tijdstip worden ingenomen.

Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka kan al dan niet in combinatie met voedsel worden ingenomen.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, voor dihydropyridinederivaten of voor sulfonamide afgeleide stoffen (aangezien hydrochloorthiazide een van sulfonamide afgeleid geneesmiddel is) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Ernstige nierfunctiestoornis (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Refractaire hypokaliëmie, hypercalciëmie, hyponatriëmie en symptomatische hyperurikemie.

Ernstige leverinsufficiëntie, cholestase en galwegobstructies (zie rubriek 5.2).

2e en 3e trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

Het gelijktijdige gebruik van Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka met aliskiren-bevattende producten is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

PI_Text054304 1	- Updated:	Page 5 of 35
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Vanwege de amlodipinecomponent is Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- Shock (inclusief cardiogene shock).
- Ernstige hypotensie
- Obstructie van het uitstroomkanaal van de linker hartkamer (bijv. hoge graad aortastenose).
- Hemodynamisch instabiel hartfalen na acuut myocardinfarct.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

##### **Patiënten met hypovolemie of een tekort aan natrium:**

Symptomatische hypotensie kan ontstaan bij patiënten met een tekort aan circulerend volume en/of aan natrium ten gevolge van een doorgedreven diurese met diuretica, een zoutbeperkt dieet en diarree of braken, voornamelijk na toediening van de eerste dosis.

Aanbevolen wordt deze situatie te corrigeren alvorens Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka toe te dienen of om de patiënt bij het begin van de behandeling onder strikt medisch toezicht te houden.

##### **Andere aandoeningen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem stimuleren:**

Bij patiënten van wie de vaattonus en de nierfunctie vooral afhankelijk zijn van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (bijv. patiënten met ernstige decompensatio cordis of een onderliggende nieraandoening, zoals een nierarteriestenose) is een behandeling met andere geneesmiddelen die invloed hebben op dit systeem, in verband gebracht met acute hypotensie, azotemie, oligurie of - zelden - acuut nierfalen.

##### **Renovasculaire hypertensie:**

Er bestaat een verhoogd risico op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie als patiënten met een bilaterale nierarteriestenose of een stenose van de arterie die een enkele functionerende nier verzorgt, worden behandeld met geneesmiddelen die invloed hebben op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem.

##### **Nierfunctiestoornissen en niertransplantatie:**

Als Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka wordt gebruikt bij patiënten met een verminderde nierfunctie wordt aanbevolen om periodiek de serumconcentratie van kalium en creatinine te controleren.

Het gebruik van Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinine-klaring < 30 ml/min) (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Thiazidediuretica-geassocieerde azotemie kan voorkomen bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Als progressieve nierinsufficiëntie duidelijk wordt, is een zorgvuldige herbeoordeling van de therapie noodzakelijk, waarbij overwogen moet worden de diuretische therapie stop te zetten.

Er is geen ervaring met het gebruik van Olmesartan/Amlodipine/HCTZ bij patiënten die onlangs een niertransplantatie hebben ondergaan of bij patiënten met eindstadium nierfalen (d.w.z. creatinine-klaring < 12 ml/min).

##### **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).

PI_Text054304 1	- Updated:	Page 6 of 35
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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:**

Patiënten met leverfunctiestoornis hebben een verhoogde blootstelling aan amlodipine en olmesartan medoxomil (zie rubriek 5.2).

Bovendien kunnen kleine veranderingen in de vocht- en elektrolytenbalans tijdens thiazidetherapie levercoma veroorzaken bij patiënten met een verminderde leverfunctie of een progressieve leverziekte.

Voorzichtigheid is geboden wanneer Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka wordt toegediend aan patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie.

Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis mag de dosis olmesartan medoxomil niet hoger zijn dan 20 mg (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie moet amlodipine worden gestart aan de onderkant van het doseringsbereik en voorzichtigheid is geboden, zowel bij de initiële behandeling als bij het verhogen van de dosis.

Het gebruik van Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, cholestase of galwegobstructie (zie rubriek 4.3).

**Aorta- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie:**

Vanwege de amlodipinecomponent van Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka is, net als bij andere vaatverwijders, speciale voorzichtigheid geboden bij patiënten die lijden aan aorta- of mitralisstenose of obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

**Primair aldosteronisme:**

Patiënten met primair hyperaldosteronisme zullen in het algemeen niet reageren op antihypertensiva die werken door remming van het renine-angiotensinesysteem. Daarom wordt het gebruik van Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka bij dergelijke patiënten niet aanbevolen.

**Metabole en endocriene effecten:**

Thiazidetherapie kan de glucosetolerantie verminderen. Bij diabetespatiënten kan het nodig zijn de dosering van insuline of orale hypoglykemische middelen aan te passen (zie rubriek 4.5). Latente diabetes mellitus kan zich manifesteren tijdens behandeling met thiaziden.

Verhogingen van cholesterol en triglycerideniveaus zijn bijwerkingen waarvan bekend is dat ze verband houden met thiazide diuretische therapie.

Hyperurikemie kan optreden of manifeste jicht kan worden versneld bij sommige patiënten die thiazidetherapie krijgen.

**Elektrolytische verstoring:**

Zoals voor elke patiënt die diuretica krijgt, moeten de serumelektrolyten periodiek worden bepaald met passende tussenpozen.

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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

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

Het risico op hypokaliëmie is het grootst bij patiënten met levercirrose, bij patiënten met een sterke diurese, bij patiënten die onvoldoende orale elektrolyten krijgen en bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met corticosteroiden of ACTH (zie rubriek 4.5).

Omgekeerd kan vanwege antagonisme bij de angiotensine-II-receptoren (AT<sub>1</sub>) via de olmesartan medoxomil-component van Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka hyperkaliëmie optreden, vooral in aanwezigheid van nierinsufficiëntie en/ of hartfalen en diabetes mellitus. Nauwgezette monitoring van het serumkalium wordt aanbevolen bij risicopatiënten. Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers en andere geneesmiddelen die de serumkaliumspiegels kunnen verhogen (bijv. heparine), moeten met voorzichtigheid gelijktijdig worden toegediend met Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka (zie rubriek 4.5) en met regelmatige controle van de kaliumspiegels.

Er zijn geen aanwijzingen dat olmesartan medoxomil de door diuretica veroorzaakte hyponatriëmie zou verminderen of voorkomen. Het chloridetekort is over het algemeen mild en vereist gewoonlijk geen behandeling.

Thiaziden kunnen de uitscheiding van calcium in de urine verminderen en een intermitterende en lichte verhoging van serumcalcium veroorzaken bij afwezigheid van bekende stoornissen in het calciummetabolisme.

Hypercalciëmie kan een aanwijzing zijn voor verborgen hyperparathyreoïdie. Thiaziden moeten worden stopgezet voordat tests voor de bijnierschilddrievormigheid worden uitgevoerd.

Van thiaziden is aangetoond dat ze de urine-uitscheiding van magnesium verhogen, wat kan leiden tot hypomagnesiëmie.

Bij oedemateuze patiënten kan bij warm weer verdunningshyponatriëmie optreden.

#### **Lithium:**

Evenals bij andere angiotensine II-receptorantagonisten wordt het gelijktijdige gebruik van Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka en lithium niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

#### **Hartfalen:**

Bij gevoelige individuen kan de nierfunctie veranderen als gevolg van de remming van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem.

Bij patiënten met ernstig hartfalen, bij wie de nierfunctie afhankelijk kan zijn van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, is er een verband tussen een behandeling met angiotensin-convertering enzyme (ACE)-remmers en angiotensine-receptorantagonisten en het ontstaan van oligurie en/of progressieve azotemie en (zelden) van acuut nierfalen en/of overlijden.

Patiënten met hartfalen moeten met de nodige voorzichtigheid behandeld worden.

Tijdens een langdurig, placebogecontroleerd onderzoek naar het effect van amlodipine bij patiënten met ernstig hartfalen (NYHA-klasse III en IV) was de waargenomen frequentie van longoedeem,

PI_Text054304 1	- Updated:	Page 8 of 35
--------------------	------------	--------------



1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

hoger in de amlodipine groep dan in de placebo groep (zie rubriek 5.1). Calciumkanaal blokkers, zoals amlodipine, moeten met de nodige voorzichtigheid gegeven worden bij patiënten met congestief hartfalen, want ze kunnen het risico verhogen op latere cardiovasculaire aandoeningen en overlijden.

**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 lokaal uitgestelde overgevoeligheidsreactie. Een intestinale biopsie bij de getroffen patiënten toont vaak een villi atrofie aan. Indien een patiënt deze symptomen ontwikkelt tijdens een behandeling met olmesartan en wanneer er geen andere etiologie uitgesproken aanwezig is, moet de olmesartan therapie onmiddellijk gestaakt worden en mag deze niet heropgestart worden. Indien de diarree niet verbetert tijdens de week die volgt op het stopzetten van de olmesartan therapie, moet overwogen worden om een specialist te raadplegen (bijv. gastro-enteroloog).

**Choroïdale effusie, acute bijziendheid en secundair gesloten kamerhoekglaucoom:**

Hydrochlorothiazide, een sulfonamide, kan een idiosyncratische reactie veroorzaken, resulterend in choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, voorbijgaande myopie en acuut geslotenkamerhoekglaucoom. Symptomen zijn onder meer een acuut begin van verminderde gezichtsscherpte of oogpijn en treden doorgaans op binnen enkele uren tot weken na het starten met het geneesmiddel. Onbehandeld acuut geslotenkamerhoekglaucoom kan leiden tot permanent verlies van gezichtsvermogen. De primaire behandeling is het zo snel mogelijk stopzetten van hydrochlorothiazide. Mogelijk moet snelle medische of chirurgische behandeling worden overwogen als de intraoculaire druk niet onder controle blijft. Risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut geslotenkamerhoekglaucoom kunnen een voorgeschiedenis zijn van sulfonamide- of penicillineallergie (zie rubriek 4.8).

**Zwangerschap:**

Tijdens de zwangerschap mag een behandeling met angiotensine II-antagonisten niet gestart worden. Patiënten die van plan zijn zwanger te worden, moeten worden overgezet op een alternatieve antihypertensieve behandeling waarvan is vastgesteld dat deze veilig kan worden toegepast tijdens de zwangerschap, tenzij het van essentieel belang is dat de behandeling met angiotensine II-antagonisten wordt voortgezet. Als een zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met angiotensine II-antagonisten onmiddellijk worden gestaakt en er dient zo nodig met een alternatieve behandeling te worden begonnen (zie rubriek 4.3 en 4.6).

**Pediatrische patiënten:**

Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka is niet geïndiceerd bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

**Ouderen:**

Bij ouderen dient de dosering voorzichtig te worden verhoogd (zie rubriek 5.2).

**Lichtgevoeligheid:**

Er zijn gevallen van fotosensitiviteitsreacties gemeld met thiazidediuretica (zie rubriek 4.8). Als tijdens de behandeling met Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka een lichtgevoeligheidsreactie optreedt, wordt aanbevolen de behandeling te stoppen. Als herbehandeling van het diureticum noodzakelijk wordt geacht, wordt aanbevolen om de gebieden die zijn blootgesteld aan de zon of aan kunstmatige UVA te beschermen.

**Niet-melanoom huidkanker:**

Een verhoogd risico op niet-melanoom huidkanker (NMSC) [basaalcelcarcinoom (BCC) en plaveiselcelcarcinoom (SCC)] met toenemende cumulatieve dosis blootstelling aan

PI_Text054304 1	- Updated:	Page 9 of 35
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

hydrochloorthiazide (HCTZ) is waargenomen in twee epidemiologische onderzoeken op basis van de Deense Nationale Kanker Register. Fotosensibiliserende acties van HCTZ kunnen een mogelijk mechanisme zijn voor NMSC.

Patiënten die HCTZ gebruiken, moeten worden geïnformeerd over het risico op NMSC en moeten worden geadviseerd om hun huid regelmatig te controleren op nieuwe laesies en onverwijd verdachte huidlaesies te melden. Mogelijke preventieve maatregelen zoals beperkte blootstelling aan zonlicht en UV-stralen en, in geval van blootstelling, moeten de patiënten voldoende worden geadviseerd om het risico op huidkanker te minimaliseren. Verdachte huidlaesies moeten onmiddellijk worden onderzocht, mogelijk inclusief histologisch onderzoek van biopsieën. Het gebruik van HCTZ moet mogelijk ook worden heroverwogen bij patiënten die eerdere NMSC hebben ervaren (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/Amlodipine/HCTZ Krka 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:**

Zoals bij elk ander bloeddrukverlagend middel geldt dat een overmatige verlaging van de bloeddruk bij patiënten met een ischemische hartziekte of een ischemische cerebrovasculaire ziekte kan leiden tot een hartinfarct of een herseninfarct.

Overgevoeligheidsreacties voor hydrochloorthiazide kunnen voorkomen bij patiënten met of zonder een voorgeschiedenis van allergie of bronchiale astma, maar zijn waarschijnlijker bij patiënten met een dergelijke voorgeschiedenis.

Verergering of activering van systemische lupus erythematosus is gemeld bij gebruik van thiazide diuretica.

Zoals bij alle andere angiotensine II-receptorantagonisten, is het bloeddrukverlagende effect van olmesartan bij zwarte patiënten iets minder dan bij niet-zwarte patiënten, maar dit effect werd niet gezien in een van de drie klinische onderzoeken met olmesartan/amlodipine/HCTZ die zwarte patiënten bevatten (30%), zie ook rubriek 5.1.

Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### **Mogelijke interacties die samenhangen met de Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka - combinatie:**

#### ***Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen***

*Lithium:*

PI_Text054304 1	- Updated:	Page 10 of 35
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Een reversibele toename van de lithiumconcentratie in het serum en van de toxiciteit werd gemeld bij gelijktijdige toediening van lithium met angiotensin convertend enzyme-remmers en, zelden, met angiotensine II-antagonisten. Bovendien wordt de renale klaring van lithium verminderd door thiaziden, waardoor het risico op lithiumtoxiciteit kan toenemen. Daarom wordt het gebruik van de combinatie Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka en lithium niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Als het gebruik van de combinatie noodzakelijk blijkt, wordt een zorgvuldige controle van de serumlithiumspiegels aanbevolen.

***Gelijktijdig gebruik waarbij extra aandacht is vereist***

*Baclofen:*

Een versterking van het bloeddrukverlagende effect kan optreden.

*Niet-steroïdale ontstekingsremmende geneesmiddelen:*

NSAID's (d.w.z. acetylsalicylzuur (> 3 g/dag), COX-2-remmers en niet-selectieve NSAID's) kunnen het antihypertensieve effect van thiazidediuretica en angiotensine II-receptorantagonisten verminderen.

Bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie (bijv. gedehydrateerde patiënten of ouderen met een verminderde nierfunctie) kan gelijktijdige toediening van angiotensine II-receptorantagonisten en middelen die cyclo-oxygenase remmen, leiden tot een verdere verslechtering van de nierfunctie, waaronder mogelijk acuut nierfalen, dat mogelijk meestal omkeerbaar is. Daarom moet de combinatie met voorzichtigheid worden toegediend, vooral bij ouderen. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd zijn en overwogen moet worden om de nierfunctie te controleren na het starten van een gelijktijdige therapie en periodiek daarna.

***Gelijktijdig gebruik waarmee rekening moet worden gehouden***

*Amifostine:*

Een versterking van het bloeddrukverlagende effect kan optreden.

*Andere bloeddrukverlagende middelen:*

Het bloeddrukverlagende effect van Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka kan worden versterkt door gelijktijdig gebruik van andere antihypertensiva.

*Alcohol, barbituraten, verdovende middelen of antidepressiva:*

Versterking van orthostatische hypotensie kan optreden.

**Potentiële interacties met betrekking tot olmesartan medoxomil:**

***Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen***

*ACE-inhibitoren, angiotensin-II-receptorantagonisten of aliskiren:*

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

*Geneesmiddelen die invloed hebben op de kaliumconcentratie:*

PI_Text054304 1	- Updated:	Page 11 of 35
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangers die kalium bevatten of andere geneesmiddelen die kunnen leiden tot een toename van de kaliumconcentratie in het serum (bijv. heparine, ACE-inhibitor) kunnen leiden tot een toename van de kaliumconcentratie in het serum (zie rubriek 4.4). Als geneesmiddelen die invloed hebben op de kaliumconcentratie gelijktijdig met Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka worden voorgeschreven, wordt aanbevolen de concentratie van kalium in het serum te controleren.

### ***Aanvullende informatie***

#### *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 t<sub>1/2</sub>.

De geneesmiddeleninteractie daalt wanneer olmesartan medoxomil ten minste 4 uur voor colesevelam hydrochloride toegediend werd. Het moet overwogen worden om olmesartan medoxomil ten minste 4 uur voor colesevelam hydrochloride toe te dienen (Zie rubriek 5.2).

Na een behandeling met een antacidum (aluminium-magnesium-hydroxide) werd een beperkte vermindering van de biologische beschikbaarheid van olmesartan waargenomen.

Olmesartan medoxomil had geen significante invloed op de farmacokinetiek of de farmacodynamiek van warfarine of op de farmacokinetiek van digoxine.

Gelijktijdige toediening van olmesartan medoxomil en pravastatine had bij gezonde personen geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van een van beide componenten.

Olmesartan had *in vitro* geen klinisch relevant remmend effect op de menselijke cytochroom P450-enzymen 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4, en had geen of slechts een minimaal inducerend effect op de activiteit van cytochroom P450 bij ratten. Er worden geen klinisch relevante interacties verwacht tussen olmesartan en geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door de cytochroom P450-enzymen.

### **Mogelijke interacties die samenhangen met de amlodipine-component**

#### *Effecten van andere geneesmiddelen op amlodipine*

##### CYP3A4-remmers:

Bij gelijktijdig gebruik van amlodipine met krachtige of matige CYP3A4-remmers (protease-remmers, azole antimicrobiële middelen, macroliden zoals erytromycine of claritromycine, verapamil of diltiazem) kan de blootstelling aan amlodipine significant verhogen. De klinische vertaling van deze farmacokinetische fluctuaties kan sterker zijn bij oudere mensen. Er is een verhoogd risico op hypotensie. Klinische bewaking en dosisaanpassing kunnen dus nodig zijn.

##### CYP3A4-inducerende stoffen:

Na gelijktijdige toediening van bekende inductoren van CYP3A4, kan de plasmaconcentratie van amlodipine variëren. Daarom moet de bloeddruk worden gecontroleerd en moet de dosering worden geregeld, zowel tijdens als na gelijktijdige medicatie, in het bijzonder met sterke CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine, hypericum perforatum).

Toediening van amlodipine met grapefruit (pompelmoes) of grapefruitsap (pompelmoessap) wordt niet aanbevolen, omdat bij sommige patiënten de biologische beschikbaarheid hierdoor kan toenemen, wat het bloeddrukverlagende effect kan versterken.

PI_Text054304 1	- Updated:	Page 12 of 35
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Dantroleen (infuus): Bij dieren worden letaal ventrikelfibrilleren en cardiovasculaire collaps waargenomen samen met hyperkaliëmie na toediening van verapamil en intraveneus dantroleen. Gezien het risico van hyperkaliëmie wordt aanbevolen om de gelijktijdige toediening van calciumkanaalblockers zoals amlodipine te vermijden bij patiënten die vatbaar zijn voor maligne hyperthermie en bij de behandeling van maligne hyperthermie.

#### *Effecten van amlodipine op andere geneesmiddelen*

Het bloeddrukverlagende effect van amlodipine versterkt de bloeddrukverlagende effecten van andere antihypertensiva.

In klinische interactiestudies, had amlodipine geen invloed op de farmacokinetiek van atorvastatine, digoxine of warfarine.

Simvastatine: In vergelijking tot simvastatine alleen, stijgt de blootstelling aan simvastatine met 77%, wanneer multiple dosissen amlodipine 10 mg herhaald ingenomen worden met simvastatine 80 mg. Beperk de simvastatine dosis tot 20 mg per dag bij patiënten die amlodipine gebruiken.

Tacrolimus: Er is een risico van verhoogde tacrolimus-bloedgehalten bij toediening van amlodipine. Om toxiciteit van tacrolimus te vermijden, dient er bij de toediening van amlodipine bij een patiënt die behandeld wordt met tacrolimus toezicht gehouden te worden op de tacrolimus-bloedgehalten en een dosisaanpassing van tacrolimus, indien van toepassing.

Mechanistisch doelwit van rapamycine (mTOR) remmers: mTOR-remmers zoals sirolimus, temsirolimus en everolimus zijn CYP3A-substraten. Amlodipine is een zwakke CYP3A-remmer. Bij gelijktijdig gebruik van mTOR-remmers, kan amlodipine de blootstelling aan mTOR-remmers verhogen.

Cyclosporine: In een prospectief onderzoek bij niertransplantatiepatiënten werd een gemiddelde stijging van 40% in de dalconcentraties van cyclosporine waargenomen bij gelijktijdig gebruik met amlodipine. De gelijktijdige toediening van Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka met cyclosporine kan de blootstelling aan cyclosporine verhogen. Controleer de dalconcentraties van cyclosporine tijdens gelijktijdig gebruik en indien nodig moet de dosis cyclosporine worden verlaagd.

#### **Potentiële interacties met betrekking tot hydrochloorthiazide:**

##### ***Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen***

##### *Geneesmiddelen die de kaliumspiegel beïnvloeden:*

Het kaliumafbrekende effect van hydrochloorthiazide (zie rubriek 4.4) kan worden versterkt door gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen die gepaard gaan met kaliumverlies en hypokaliëmie (bijv. andere kaliuretische diuretica, laxemiddelen, corticosteroiden, ACTH, amfotericine, carbenoxolon, penicilline G natrium of salicylzuur derivaten). Een dergelijk gelijktijdig gebruik wordt daarom niet aanbevolen.

##### ***Gelijktijdig gebruik waarbij extra aandacht is vereist***

##### *Calciumzouten:*

Thiazide diuretica kunnen het serumcalcium verhogen als gevolg van verminderde uitscheiding. Als calciumsupplementen moeten worden voorgeschreven, moet serumcalcium worden gecontroleerd en de calciumdosering dienovereenkomstig worden aangepast.

PI_Text054304 1	- Updated:	Page 13 of 35
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

*Cholestyramine en colestipolharsen:*

De absorptie van hydrochloorthiazide is verstoord bij aanwezigheid van anionogene uitwisselingsharsen.

*Digitalis-glycosiden:*

Door thiazide geïnduceerde hypokaliëmie of hypomagnesiëmie kan het begin van door digitalis veroorzaakte hartritmestoornissen bevorderen.

*Geneesmiddelen die worden beïnvloed door serumkaliumstoornissen:*

Periodieke controle van serumkalium en ECG wordt aanbevolen wanneer Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka wordt toegediend met geneesmiddelen die zijn aangetast door serumkaliumstoornissen (bijv. digitalisglycosiden en antiaritmica) en met de volgende torsades de pointes (ventriculaire tachycardie) - inducerende geneesmiddelen (waaronder sommige antiaritmica)), omdat hypokaliëmie een predisponerende factor is voor torsades de pointes (ventriculaire tachycardie):

- Klasse Ia anti-aritmica (bijv. quinidine, hydroquinidine, disopyramide).
- Klasse III anti-aritmica (bv. amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide).
- Sommige antipsychotica (bijv. thioridazine, chloorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, cyamemazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, haloperidol, droperidol).
- Andere (bijv. bepridil, cisapride, diphemanil, erytromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacin, terfenadine, vincamine IV).

*Niet-depolariserende skeletspierslappers (bijv. tubocurarine):*

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

*Anticholinergica (bijv. atropine, biperiden):*

Verhoging van de biologische beschikbaarheid van thiazidediuretica door vermindering van de gastro-intestinale motiliteit en de maaglediging.

*Antidiabetica (orale middelen en insuline):*

De behandeling met een thiazide kan de glucosetolerantie beïnvloeden. Het kan nodig zijn de dosering van het geneesmiddel tegen diabetes aan te passen (zie rubriek 4.4).

*Metformine:*

Metformine moet met voorzichtigheid worden gebruikt vanwege het risico op lactaatacidose veroorzaakt door mogelijk functioneel nierfalen als gevolg van hydrochloorthiazide.

*Bètablokkers en diazoxide:*

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

*Pressoramines (bijv. noradrenaline):*

Het effect van pressoramines kan verminderd zijn.

*Geneesmiddelen die worden gebruikt bij de behandeling van jicht (bijv. probenecide, sulfinpyrazone en allopurinol):*

Een dosisaanpassing van uricosurische geneesmiddelen kan nodig zijn, omdat hydrochloorthiazide het serumurinezuurgehalte kan verhogen. Een verhoging van de dosering van probenecide of sulfinpyrazone kan nodig zijn. Gelijktijdige toediening van een thiazide kan de incidentie van

PI_Text054304 1	- Updated:	Page 14 of 35
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

overgevoeligheidsreacties voor allopurinol verhogen.

*Amantadine:*

Thiaziden kunnen het risico op bijwerkingen, veroorzaakt door amantadine, verhogen.

*Cytotoxische middelen (bijv. cyclofosfamide, methotrexaat):*

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

*Salicylaten:*

Bij hoge doseringen salicylaten kan hydrochlorothiazide het toxische effect van de salicylaten op het centrale zenuwstelsel versterken.

*Methyldopa:*

Er zijn geïsoleerde meldingen van hemolytische anemie opgetreden bij gelijktijdig gebruik van hydrochlorothiazide en methyldopa.

*Cyclosporine:*

Gelijktijdige behandeling met cyclosporine kan het risico op hyperurikemie en jichtachtige complicaties verhogen.

*Tetracyclines:*

Gelijktijdige toediening van tetracyclines en thiaziden verhoogt het risico op door tetracycline geïnduceerde toename van ureum. Deze interactie is waarschijnlijk niet van toepassing op doxycycline.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Zwangerschap

Het gebruik van Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka is gecontra-indiceerd tijdens het 2e en 3e trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Gezien de effecten van de afzonderlijke componenten in dit combinatieproduct op de zwangerschap, wordt het gebruik van Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4).

### *Olmesartan medoxomil*

Het gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten wordt niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Het gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten is gecontra-indiceerd tijdens het 2e en 3e trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Epidemiologisch bewijs met betrekking tot het risico op teratogeniteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap was niet overtuigend; een kleine verhoging van het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico met angiotensine II-receptorantagonisten, kunnen vergelijkbare risico's bestaan voor deze klasse geneesmiddelen. Tenzij voortzetting van de behandeling met angiotensinereceptorblokkers essentieel wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, overgaan op alternatieve antihypertensieve behandelingen, die een vastgesteld veiligheidsprofiel hebben voor gebruik tijdens de zwangerschap. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten onmiddellijk worden stopgezet en, indien van toepassing, moet een alternatieve therapie worden gestart.

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Van blootstelling aan behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten tijdens het 2e en 3e trimester is bekend dat het bij de mens foetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnie, vertraging van de verbening van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) induceert (zie ook rubriek 5.3).

Als er vanaf het 2e trimester van de zwangerschap blootstelling aan angiotensine II-receptorantagonisten is opgetreden, wordt echografie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

Zuigelingen, van wie de moeder angiotensine II-receptorantagonisten heeft gebruikt, dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op hypotensie (zie ook rubrieken 4.3 en 4.4).

#### *Hydrochloorthiazide*

Er is beperkte ervaring met hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, vooral tijdens het eerste trimester. Dierstudies zijn onvoldoende.

Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van het farmacologische werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik ervan tijdens het 2e en 3e trimester de foetoplacentale perfusie in gevaar brengen en kan het foetale en neonatale effecten veroorzaken, zoals icterus, verstoring van de elektrolytenbalans en trombocytopenie.

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie vanwege het risico op een verminderd plasmavolume en hypoperfusie van de placenta, zonder een gunstig effect op het verloop van de ziekte.

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen, behalve in zeldzame situaties waarin geen andere behandeling kon worden gebruikt.

#### *Amlodipine*

Gegevens over een beperkt aantal zwangerschappen waarin blootstelling heeft plaatsgevonden wijzen er niet op dat amlodipine of andere calciumreceptor-antagonisten een schadelijke invloed hebben op de gezondheid van de foetus. Er kan echter een risico bestaan op een verlengde bevalling.

#### Borstvoeding

Tijdens het geven van borstvoeding wordt Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka niet aanbevolen en alternatieve behandelingen met beter gevestigde veiligheidsprofielen tijdens het geven van borstvoeding hebben de voorkeur, vooral tijdens het geven van borstvoeding aan een pasgeboren of premature baby.

Olmesartan wordt uitgescheiden in de melk van zogende ratten. Het is echter niet bekend of olmesartan in de moedermelk terechtkomt.

Amlodipine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het aandeel van de maternale dosis dat de baby krijgt, wordt geschat op een interkwartielafstand van 3 - 7%, met een maximum van 15%. Het effect van amlodipine op zuigelingen is onbekend.

Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Hoge doses thiaziden die intense diurese veroorzaken, kunnen de melkproductie remmen.

Het gebruik van Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka tijdens het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen. Als Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka wordt gebruikt tijdens het geven van borstvoeding, moeten de doses zo laag mogelijk worden gehouden.

PI_Text054304 1	- Updated:	Page 16 of 35
--------------------	------------	---------------



1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

### Vruchtbaarheid

Omkeerbare biochemische veranderingen in de kop van spermatozoa zijn gemeld bij sommige patiënten die werden behandeld met calciumantagonisten.

Er zijn onvoldoende klinische gegevens over het mogelijke effect van amlodipine op de vruchtbaarheid. In één onderzoek bij ratten werden bijwerkingen op de mannelijke vruchtbaarheid gevonden (zie rubriek 5.3).

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

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Er moet echter rekening mee worden gehouden dat duizeligheid, hoofdpijn, misselijkheid of vermoeidheid af en toe kunnen voorkomen bij patiënten die antihypertensiva gebruiken en dat deze symptomen het reactievermogen kunnen verminderen. Voorzichtigheid is vooral aan het begin van de behandeling geboden.

### **4.8 Bijwerkingen**

De veiligheid van olmesartan/amlodipine/HCTZ werd onderzocht in klinische studies bij 7826 patiënten die olmesartan medoxomil kregen in combinatie met amlodipine en hydrochloorthiazide.

Bijwerkingen uit klinische onderzoeken, veiligheidsonderzoeken na toelating en spontane meldingen worden in tabel 1 samengevat voor olmesartan/amlodipine/HCTZ en voor de afzonderlijke componenten olmesartan medoxomil, amlodipine en hydrochloorthiazide op basis van het bekende veiligheidsprofiel van de afzonderlijke componenten.

De meest gemelde bijwerkingen tijdens behandeling met olmesartan/amlodipine/HCTZ zijn perifeer oedeem, hoofdpijn en duizeligheid.

De volgende terminologie wordt gehanteerd om de frequentie aan te geven waarmee bijwerkingen optreden.

- 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)

Tabel 1: overzicht van bijwerkingen met olmesartan/amlodipine/HCTZ en de afzonderlijke componenten

MedDRA systeem/orgaanklassen	Bijwerking	Frequency			
		Olmesartan/amlodipine/HCTZ	Olmesartan	Amlodipine	HCTZ
Infecties en infestaties	Bovenste luchtweg infectie	Vaak			
	Nasopharyngitis	Vaak			
	Urineweg infectie	Vaak	Vaak		
	Sialadenitis				Zelden

PI_Text054304 1	- Updated:	Page 17 of 35
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Neoplasmata: benigne, maligne en niet-gespecificeerde (inclusief cysten en poliepen)	Niet-melanoom huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)				Niet bekend
Bloed- en lymfevataandoeninge n	Leucopenie			Ze er z e l d e n	Z e l d e n
	Thrombocytopenie		S o m s	Ze er z e l d e n	Z e l d e n
	Beenmerg depressie				Z e l d e n
	Neutropenie/Agranulocytosis				Z e l d e n
	Hemolytische anemie				Z e l d e n
	Aplastische anemie				Z e l d e n
Immuunsysteem aandoeningen	Anafylactische reactie		S o m s		
	Overgevoeligheid voor geneesmiddelen			Ze er z e l d e n	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperkaliëmie	S o m s	Z e l d e n		
	Hypokaliëmie	S o m s			V a a k
	Anorexie				S o m s
	Glycosurie				V a a k
	Hypercalciëmie				V a a k
	Hyperglycemie			Ze er z e l d e n	V a a k
	Hypomagnesiëmie				V a a k
	Hyponatriëmie				V a a k
	Hypochloremie				V a a k
	Hypertriglyceridemie		V a a k		Z e er v a a k
	Hypercholesterolemie				Z e er v a a k
	Hyperuricemie		V a a k		Z e er v a a k
	Hypochloremische alkalose				Z e er z e l d e n
	Hyperamylasemie				V a a k
Psychische stoornissen	Verwardheid			Z e l d e n	V a a k
	Depressie			S o m s	Z e l d e n
	Apathie				Z e l d e n
	Prikkelbaarheid			S o m s	
	Rusteloosheid				Z e l d e n
	Stemmingswisselingen (inclusief angst)			S o m s	
	Slaapstoornissen (inclusief slapeloosheid)			S o m s	Z e l d e n
Zenuwstelsel aandoeningen	Duizeligheid	V a a k	V a a k	V a a k	V a a k
	Hoofdpijn	V a a k	V a a k	V a a k	Z e l d e n
	Houdingsafhankelijk	S o m s			

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

	e duizeligheid				
	Presyncope	Soms			
	Dysgeusie			Soms	
	Hypertonie			Zeer zelden	
	Hypoësthesie			Soms	
	Paresthesie			Soms	Zelden
	Perifere neuropathie			Zeer zelden	
	Slaperigheid			Vaak	
	Syncope			Soms	
	Convulsies				Zelden
	Verlies van eetlust				Soms
	Tremor			Soms	
	Extrapyramidale stoornissen			Niet bekend	
Oogaandoeningen	Gestoord zicht (inclusief diplopie, wazig zicht)			Vaak	Zelden
	Verminderde traanafscheiding				Zelden
	Verergering van myopie				Soms
	Xanthopsie				Zelden
	Acute myopie, acute blinde hoek glaucoom (zie rubriek 4.4.)				Niet bekend
	Choroïdale effusie				Niet bekend
Evenwichtsorganen ooraandoeningen	Vertigo	Soms	Soms		Zelden
	Tinnitus			Soms	
Hartaandoeningen	Palpitaties	Vaak		Vaak	
	Tachycardie	Soms			
	Myocard infarct			Zeer zelden	
	Aritmie (incl. bradycardie, ventriculaire tachycardie en atrium fibrillatie)			Soms	Zelden
	Angina pectoris		Soms	Soms (incl. verergering van angina pectoris)	
Bloedvataandoeningen	Hypotensie	Vaak	Zelden	Soms	
	Flushing	Soms		Vaak	
	Orthostatische hypotensie				Soms
PI_Text054304_1	- Updated:			Page 19 of 35	

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

	Vasculitis (inclusief necrotiserende angiitis)			Zeer zelden	Zelden
	Thrombose				Zelden
	Embolie				Zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas-, en mediastinum aandoeningen	Hoesten	Soms	Vaak	Soms	
	Bronchitis		Vaak		
	Dyspneu			Vaak	Zelden
	Faryngitis		Vaak		
	Rhinitis		Vaak	Soms	
	Acute interstitiële pneumonie				Zelden
	Ademhalingsproblemen				Soms
	Pulmonair oedeem				Zelden
	'Acute respiratory distress'-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)				Zeer zelden
Maagdarmsstelsel aandoeningen	Diarree	Vaak	Vaak		Vaak
	Misselijkheid	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak
	Constipatie	Vaak			Vaak
	Droge mond	Soms		Soms	
	Buikpijn		Vaak	Vaak	Vaak
	Veranderde intestinale gewoontes (waaronder diarree en obstipatie)			Vaak	
	Meteorisme				Vaak
	Dyspepsie		Vaak	Vaak	
	Gastritis			Zeer zelden	
	Maagirritatie				Vaak
	Gastroenteritis		Vaak		
	Gingivale hyperplasie			Zeer zelden	
	Paralytische ileus				Zeer zelden
	Pancreatitis			Zeer zelden	Zelden
	Braken		Soms	Soms	Vaak
Sprue-like enteropatiey (zie rubriek 4.4)			Zeer zelden		
Lever- en galaandoeningen	Hepatitis			Zeer zelden	
	Geelzucht (intrahepatische cholestatische icterus)			Zeer zelden	Zelden
	Acute cholecystitis				Zelden
PI_Text054304 1	- Updated:			Page 20 of 35	

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

	Auto-immuunhepatitis*		Niet bekend		
Huid- en onderhuidaandoening en	Alopecie			Soms	
	Angioedeem		Zelden	Zeer zelden	
	Allergische dermatitis		Soms		
	Erythema multiforme			Zeer zelden	
	Erytheem				Soms
	Cutane lupus erythematodes-like reacties				Zelden
	Exantheem		Soms	Soms	
	Exfoliatieve dermatitis			Zeer zelden	
	Hyperhydrosis			Soms	
	Fotosensibiliteit			Zeer zelden	Soms
	Pruritus		Soms	Soms	Soms
	Purpura			Soms	Soms
	Quincke oedeem			Zeer zelden	
	Rash		Soms	Soms	Soms
	Reactivatie van cutane lupus erythematodes				Zelden
	Toxische epidermale necrolyse			Niet bekend	Zelden
	Huidontkleuring			Soms	
Stevens-Johnson syndroom			Zeer zelden		
Urticaria		Soms	Soms	Soms	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierspasmen	Vaak	Zelden	Vaak	
	Gezwellen gewrichten	Vaak			
	Spierzwakte	Soms			Zelden
	Gezwellen enkels			Vaak	
	Artralgie			Soms	
	Artritis		Vaak		
	Rugpijn		Vaak	Soms	
	Parese				Zelden
Nier- en urinewegaandoening en	Myalgie		Soms	Soms	
	Skeletpijn		Vaak		
	Pollakisurie	Vaak			
	Meer plassen			Soms	
	Acute nierinsufficiëntie		Zelden		
	Hematurie		Vaak		
	Problemen bij het			Soms	

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

	plassen				
	Nocturie			Soms	
	Interstitiële nefritis				Zelden
	Nierinsufficiëntie		Zelden		Zelden
Voortplantingsstelsel - en borstaandoeningen	Erectiestoornissen	Soms		Soms	Soms
	Gynaecomastie			Soms	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie	Vaak	Soms	Vaak	
	Perifeer oedeem	Vaak	Vaak		
	Vermoeidheid	Vaak	Vaak	Vaak	
	Borstpijn		Vaak	Soms	
	Koorts				Zelden
	Griepachtige symptomen		Vaak		
	Lethargie		Zelden		
	Malaise		Soms	Soms	
	Oedeem			Zeer vaak	
	Pijn		Vaak	Soms	
	Oedeem van het gelaat		Soms		
Onderzoeken	Toename van creatinine in het bloed	Vaak	Zelden		Vaak
	Toename van ureum in het bloed	Vaak	Vaak		Vaak
	Toename van de urinezuur in het bloed	Vaak			
	Afname van kalium in het bloed	Soms			
	Toename van gamma glutamyl transferase	Soms			
	Toename van alanine aminotransferase	Soms			
	Toename van aspartaat aminotransferase	Soms			
	Toename van leverenzymen		Vaak	Zeer zelden (meestal consistent met cholestase)	
	Toename van creatine fosfokinase in het bloed		Vaak		
	Gewichtsafname			Soms	
Gewichtstoename			Soms		

\* 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.

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Enkele gevallen van rhabdomyolyse werd gemeld bij een tijdelijk gebruik van angiotensine II-receptorblokkers. Enkele gevallen van extrapiramidaal syndroom werden gerapporteerd bij patiënten die met amlodipine behandeld werden.

Niet-melanoom huidkanker: Op basis van beschikbare gegevens uit epidemiologische onderzoeken is een cumulatieve dosisafhankelijke associatie tussen HCTZ en NMSC waargenomen (zie ook rubrieken 4.4 en 5.1).

Verdere bijwerkingen gemeld in klinische onderzoeken of uit postmarketingervaring met een combinatie van vaste doses olmesartan medoxomil en amlodipine en nog niet gemeld voor olmesartan/amlodipine/HCTZ, olmesartan medoxomil monotherapie of amlodipine monotherapie of vaker gemeld voor de dubbele combinatie (Tabel 2):

<b>Tabel 2: Combinatie van olmesartan medoxomil en amlodipine</b>		
<b>Systeem Orgaanklassen</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerkingen</b>
<b>Immuunsysteem aandoeningen</b>	Zelden	Overgevoeligheid voor geneesmiddelen
<b>Maagdarmsstelsel aandoeningen</b>	Soms	Pijn in de bovenbuik
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	Soms	Verminderd libido
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Vaak	Pitting oedeem
	Soms	Lethargie
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	Soms	Pijn in extremiteiten

Verdere bijwerkingen gemeld in klinische onderzoeken of uit postmarketingervaring met een combinatie van vaste doses olmesartan medoxomil en hydrochlorothiazide en nog niet gemeld voor olmesartan/amlodipine/HCTZ, olmesartan medoxomil monotherapie of hydrochlorothiazide monotherapie of met een hogere frequentie gemeld voor de dubbele combinatie (Tabel 3):

<b>Tabel 3: Combinatie van olmesartan medoxomil en hydrochlorothiazide</b>		
<b>Systeem Orgaanklassen</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerkingen</b>
<b>Zenuwstelsel aandoeningen</b>	Zelden	Bewustzijnsstoornissen (zoals bewustzijnsverlies)
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Soms	Eczeem
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	Soms	Pijn in extremiteiten
<b>Onderzoeken</b>	Zelden	Kleine verlagingen van de gemiddelde hemoglobine- en hematocrietwaarden

#### 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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten  
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL
----------------------------------	----------------------------

PI_Text054304 1	- Updated:	Page 23 of 35
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

	Madou
--	-------

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

#### 4.9 Overdosering

##### *Symptomen:*

De maximale dosis Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka is 40 mg/10 mg/ 25 mg eenmaal per dag. Er is geen informatie beschikbaar over overdosering met Olmesartan/Amlodipine/HCTZ bij de mens. Het waarschijnlijkste effect van overdosering van Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka is hypotensie.

De waarschijnlijkste effecten van overdosering van olmesartan medoxomil zijn hypotensie en tachycardie; bij parasympathische (vagale) stimulatie zou bradycardie kunnen optreden.

Naar verwachting kan een amlodipine-overdosis leiden tot excessieve perifere vasodilatatie met uitgesproken hypotensie en mogelijk reflex tachycardie. Een uitgesproken en potentieel langdurige systemische hypotensie, tot zelfs een fatale shock, werd gemeld.

Niet-cardiogeen longoedeem is zelden gemeld als gevolg van een overdosis amlodipine die zich kan manifesteren met een vertraagde aanvang (24-48 uur na inname) en waarbij beademingsondersteuning nodig is. Vroegtijdige reanimatiemaatregelen (inclusief vochtophoping) om de perfusie en het hartminuutvolume op peil te houden, kunnen precipiterende factoren zijn.

Een overdosis met hydrochloorthiazide gaat gepaard met een elektrolytendepletie (hypokaliëmie, hypochloremie) en dehydratatie ten gevolge van excessieve diurese.

De meest voorkomende symptomen van overdosering zijn misselijkheid en slaperigheid.

Hypokaliëmie kan leiden tot spierspasme en/of hartritme stoornissen geassocieerd met het gelijktijdige gebruik van digitalisglycosiden of bepaalde antiaritmica benadrukken.

##### *Behandeling:*

Bij een overdosering met Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka moet de behandeling symptomatisch en ondersteunend zijn. De behandeling hangt af van de tijd sinds de inname en van de ernst van de symptomen.

Als het middel pas werd ingenomen, kan een maagspoeling worden overwogen. Bij gezonde personen blijkt de toediening van actieve kool onmiddellijk of tot 2 uur na inname van amlodipine de absorptie van amlodipine aanzienlijk te verminderen.

Klinisch significante hypotensie door een overdosis Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka vereist actieve ondersteuning van het cardiovasculaire systeem, inclusief nauwgezette controle van de hart- en de longfunctie, het hoger leggen van de benen en aandacht voor het circulerende vloeistofvolume en de urineproductie. Een vasoconstrictor kan helpen om de vaattonus en de bloeddruk te herstellen, mits er geen contra-indicatie is voor zijn gebruik. Intraveneuze toediening van calciumgluconaat zou kunnen helpen om de calciumkanaalblokkering om te keren.

Serumelektrolyten en -creatinine moeten regelmatig worden gecontroleerd. In geval van hypotensie dient de patiënt in achteroverliggende houding te worden geplaatst en dienen zout en volume snel te worden aangevuld.

PI_Text054304 1	- Updated:	Page 24 of 35
--------------------	------------	---------------



1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Aangezien amlodipine in sterke mate aan eiwit is gebonden, zal dialyse waarschijnlijk geen gunstig effect hebben. Het is niet bekend of olmesartan of hydrochlorothiazide door middel van dialyse kan worden verwijderd.

De mate waarin olmesartan en hydrochlorothiazide via haemodialyse verwijderd kunnen worden werd niet aangetoond.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Angiotensine-II-antagonisten, calciumantagonisten en diuretica.  
ATC-code: C09DX03.

Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka is een combinatie van een angiotensine-II-receptorantagonist, olmesartan medoxomil, een calciumantagonist, amlodipine besilaat en een thiazidediureticum, hydrochlorothiazide. De combinatie van deze stoffen heeft een bijkomend antihypertensief effect dat de bloeddruk sterker verlaagt dan elk van de afzonderlijke componenten.

Olmesartan medoxomil is een oraal werkzame, selectieve angiotensine-II-receptorantagonist (type AT1). Angiotensine-II is het primaire vasoactieve hormoon van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem en speelt een belangrijke rol in de pathofysiologie van hypertensie. De effecten van angiotensine-II zijn: vasoconstrictie, stimulatie van de synthese en afgifte van aldosteron, hartstimulatie en renale natriumreabsorptie. Olmesartan blokkeert de binding van angiotensine-II aan de AT1-receptor in onder meer het vasculaire gladdespierweefsel en de bijnier. Hierdoor wordt ook de vasoconstrictie en de aldosteronsecretie geblokkeert. De werking van olmesartan is niet afhankelijk van de bron of de synthesroute van angiotensine-II. Het selectieve antagonisme van de angiotensine-II-receptoren (AT1) door olmesartan resulteert in verhoogde plasmareninespiegels en angiotensine-I- en -II-concentraties en een lichte daling van de plasma-aldosteronconcentratie.

Bij hypertensie veroorzaakt olmesartan medoxomil een dosisafhankelijke, langdurige verlaging van de arteriële bloeddruk. Er is geen bewijs van first-dose hypotensie, van tachyfylaxie tijdens langdurige behandeling of van rebound hypertensie wanneer de behandeling plots wordt gestopt.

Een eenmaal daagse dosering met olmesartan medoxomil biedt een effectieve en gelijkmatige daling van de bloeddruk gedurende het dosisinterval van 24 uur. Een eenmaal daagse dosering zorgt voor vergelijkbare bloeddrukdalingen als een tweemaal daagse dosering bij dezelfde totale dagelijkse dosis.

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

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

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

PI_Text054304 1	- Updated:	Page 25 of 35
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Voor het primair eindpunt, kon de studie een significant risicovermindering aantonen wat betreft de tijd tot het ontstaan van microalbuminurie ten voordele van olmesartan. Na correctie voor de bloeddrukverschillen, was deze vermindering echter niet langer statistisch significant. 8,2% (178 op 2160) van de patiënten in de olmesartan groep en 9,8% (210 op 2139) in de placebo groep ontwikkelden microalbuminurie.

Wat de secundaire eindpunten betreft, kwamen cardiovasculaire aandoeningen voor in 96 patiënten (4,3%) met olmesartan en in 94 patiënten (4,2%) met placebo. De incidentie van de cardiovasculaire mortaliteit was hoger met olmesartan in vergelijking met de placebobehandeling (15 patiënten (0,7%) vs. 3 patiënten (0,1%)), dit ondanks vergelijkbare ratios voor niet-fatale stroke (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 renale en cardiovasculaire uitkomsten bij 577 gerandomiseerde Japanse en Chinese type 2 diabetespatiënten met progressieve nefropathie. Tijdens een mediaan opvolgingsperiode van 3.1 jaar, kregen patiënten ofwel olmesartan ofwel placebo samen met andere antihypertensiva waaronder ACE inhibitoren.

Het primair samengesteld eindpunt (tijd tot de eerste verdubbeling van serumcreatinine, eindstadium nierziekte/nierfalen, overlijden door alle oorzaken) trad op bij 116 patiënten in de olmesartan groep (41,1%) en 129 patiënten in de placebogroep (45,4%) (HR 0,97 (95% CI 0,75 to 1,24); p=0,791). Het secundair samengesteld cardiovasculair eindpunt trad op bij 40 met olmesartan behandelde patiënten (14,2%) en 53 met placebo behandelde patiënten (18,7%). Dit samengesteld cardiovasculair eindpunt omvatte cardiovasculair overlijden bij respectievelijk 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 stroke 8 (2,8%) versus 11 (3,9%) en niet-fataal myocardinfarct 3 (1,1%) versus 7 (2,5%).

De amlodipine-component van Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka is een calciumantagonist die de transmembraneuze instroom van calciumionen door de potentiaal-afhankelijke type L-kanalen naar de hartspier en het gladde spierweefsel remt. Experimenteel onderzoek wijst erop dat amlodipine zich bindt aan dihydropyridine- en non-dihydropyridinebindingsplaatsen. Amlodipine is relatief bloedvatselectief, met een sterker effect op vasculaire gladdespiercellen dan op hartspiercellen. De bloeddrukverlagende werking van amlodipine is het rechtstreekse gevolg van een relaxerend effect op arteriële gladdespiercellen, waardoor de perifere weerstand en dus de bloeddruk daalt.

Bij patiënten met hypertensie veroorzaakt amlodipine een dosis-afhankelijke, langdurige daling van de arteriële bloeddruk. Er is geen bewijs van hypotensie na de eerste dosis, van tachyfylaxie tijdens langdurige behandeling of van rebound hypertensie na abrupt staken van de behandeling.

Na toediening van therapeutische dosissen aan patiënten met hypertensie verlaagt amlodipine effectief de bloeddruk in liggende, zittende of staande houding. Chronisch gebruik van amlodipine gaat niet gepaard met belangrijke veranderingen in de hartslag of de catecholamineconcentraties in het plasma. Bij patiënten met hypertensie en een normale nierfunctie, verlaagt amlodipine in therapeutische dosissen de vasculaire weerstand en verhoogt de glomerulaire filtratiesnelheid en de effectieve renale plasmastroom, zonder verandering van de filtratiefraction of proteïnurie.

In hemodynamische studies bij patiënten met hartfalen en klinische studies met inspanningstests bij patiënten met hartfalen NYHA-klasse-II-IV, bleek amlodipine geen klinische achteruitgang te

PI_Text054304 1	- Updated:	Page 26 of 35
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

veroorzaken, gemeten met behulp van de inspanningstolerantie, de linkerventrieklejectiefractie en klinische symptomen en verschijnselen.

In een placebogecontroleerde studie (PRAISE), ter evaluatie van patiënten met hartfalen in NYHA-klasse-III-IV die werden behandeld met digitalis, diuretica en ACE-remmers, bleek amlodipine het mortaliteits- en morbiditeitsrisico niet te verhogen.

In een placebogecontroleerde langetermijnfollow-upstudie (PRAISE-2) van amlodipine bij patiënten met NYHA-klasse -III en -IV hartfalen zonder klinische symptomen of objectieve bevindingen die wezen op een onderliggende ischemische ziekte die met stabiele dosissen ACE-remmers, digitalis en diuretica werden behandeld, had amlodipine geen effect op de totale of cardiovasculaire mortaliteit. Binnen dezelfde populatie was amlodipine geassocieerd met een verhoogd aantal meldingen van longoedeem, hoewel de incidentie van verergering van hartfalen niet significant verschilde met placebo.

De gerandomiseerde dubbelblinde morbiditeit-mortaliteit studie, genaamd de “Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)”, werd uitgevoerd om nieuwe behandelingsmethoden te kunnen vergelijken: amlodipine 2.5-10 mg/d (calciumkanaalblokker) of lisinopril 10-40 mg/d (ACE-inhibitor) als eerstelijns therapie tegenover een behandeling met een thiazide-diureticum, chloortalidon 12,5-25 mg/d in milde tot matige hypertensie.”

In totaal werden 33.357 hypertensieve patiënten van 55 jaar of ouder gerandomiseerd en voor een gemiddelde periode van 4,9 jaar gevolgd. De patiënten hadden ten minste één additionele risicofactor voor een coronaire hartaandoening (CHD), waaronder: antecedent van myocardinfarct of beroerte (> 6 maanden voor deelname aan de studie) of een andere aangetoonde atherosclerotische cardiovasculaire aandoening (CVD) (51,5%), type 2 diabetes (36,1%), HDLC < 35 mg/dL (11,6%), linker ventrikel hypertrofie vastgesteld door electrocardiogram of echocardiografie (20,9%), actief sigaretten rokend (21,9%).

Het primair eindpunt was een composiet van fataal CHD of niet-fataal myocardinfarct. Er was geen significant verschil in het primair eindpunt tussen de amlodipine-therapie en de chloortalidon-therapie: RR 0,98 95% CI (0,90-1,07) p=0,65. Tussen de secundaire eindpunten, was de incidentie van hartfalen (component van een composiet gecombineerd cardiovasculair eindpunt) significant hoger in de amlodipine groep dan in de chloortalidon groep (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Echter, er was geen significant verschil in de globale mortaliteit tussen de amlodipine-therapie en de chloortalidon-therapie (RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0,20).

Hydrochloorthiazide is een thiazidediureticum. Het bloeddrukverlagende mechanisme van thiazidediuretica is nog niet volledig bekend. Thiaziden beïnvloeden de reabsorptiemechanismen van elektrolyten in de niertubuli, met als gevolg een direct verhoogde natrium- en chloride-excretie in ongeveer gelijke hoeveelheden. De diuretische werking van hydrochloorthiazide vermindert het plasmavolume, verhoogt de plasmarenineactiviteit en de aldosteronsecretie wat leidt tot een verhoogd kalium- en bicarbonaatverlies via de urine en een daling van het serumkalium. De renine-aldosteronlink wordt gemedieerd door angiotensine-II en daarom heeft de gelijktijdige toediening van een angiotensine-II-receptorantagonist de neiging het met thiazidediuretica gepaarde kaliumverlies om te keren. Ongeveer 2 uur na inname van hydrochloorthiazide is het diuretische effect merkbaar. Het piekeffect wordt ongeveer 4 uur na inname bereikt en de werking houdt ongeveer 6 tot 12 uur aan.

Epidemiologische studies hebben aangetoond dat een langdurige behandeling met hydrochloorthiazidemonotherapie het cardiovasculaire mortaliteits- en morbiditeitsrisico vermindert.

#### Resultaten van klinische studies:

PI_Text054304 1	- Updated:	Page 27 of 35
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

In een dubbelblinde, gerandomiseerde, parallel groep studie van 12 weken bij 2492 patiënten (67% Kaukasische patiënten), resulteerde de behandeling met Olmesartan/Amlodipine/HCTZ 40 mg/10 mg/25 mg in significantere dalingen van de diastolische en systolische bloeddruk dan een behandeling met de overeenstemmende combinaties, respectievelijk olmesartan medoxomil 40 mg met amlodipine 10 mg, olmesartan medoxomil 40 mg met hydrochloorthiazide 25 mg en amlodipine 10 mg met hydrochloorthiazide 25 mg.

Vergeleken met de analoge duocombinaties bedroeg het bijkomende bloeddrukverlagende effect van Olmesartan/Amlodipine/HCTZ 40 mg/10 mg/25 mg -3,8 en -6,7 mmHg voor de diastolische bloeddruk in zittende houding en tussen -7,1 en -9,6 mmHg voor de systolische bloeddruk in zittende houding en trad op binnen de eerste 2 weken.

Het percentage patiënten dat na 12 weken de beoogde bloeddruk bereikte (<140/90 mmHg voor patiënten zonder diabetes en <130/80 voor patiënten met diabetes) bedroeg 34,9% tot 46,6% voor de behandelingsgroepen onder combinatietherapie vergeleken met 64,3% voor Olmesartan/Amlodipine/HCTZ 40 mg/10 mg/25 mg.

In een tweede dubbelblinde, gerandomiseerde, parallel groep studie bij 2690 patiënten (99,9% Kaukasische patiënten), resulteerde de behandeling met Olmesartan/Amlodipine/HCTZ (20 mg/5 mg/12,5mg, 40 mg/5 mg/12,5mg, 40 mg/5 mg/25 mg, 40 mg/10 mg/12,5mg, 40 mg/10 mg/25 mg) in significantere dalingen van de diastolische en systolische bloeddruk dan een behandeling met de overeenstemmende duocombinaties, respectievelijk olmesartan medoxomil 20 mg plus amlodipine 5 mg, olmesartan medoxomil 40 mg plus amlodipine 5 mg en olmesartan medoxomil 40 mg plus amlodipine 10 mg, respectievelijk, na 10 weken behandelen.

Het bijkomende bloeddruk verlagend effect van Olmesartan/Amlodipine/HCTZ in vergelijking tot de overeenkomende twee-componenten-combinaties was tussen de -1,3 en -1,9 mmHg voor de diastolische druk en tussen de -2,7 en -4,9 mmHg voor de systolische druk, telkens gemeten bij de patiënt in zithouding.

De verhouding patiënten die de bloeddruk streefwaarde bereikte op week 10 (< 140/90 voor niet diabetische patiënten en < 130/80 voor diabetici) varieerde tussen de 42,7% en de 49,6% voor de twee-componentengroep en de 52,4% en 58,8% bij olmesartan/amlodipine/HCTZ.

In een dubbelblinde, gerandomiseerde add-on studie bij 808 patiënten (99,9% Kaukasische patiënten) bij wie de bloeddruk nog niet onder controle was na 8 weken behandelen met de twee-componenten-combinatie van olmesartan medoxomil 40 mg plus amlodipine 10 mg, resulteerde een behandeling met Olmesartan/Amlodipine/HCTZ 40 mg/10mg/12,5 mg in een additionele daling van -1,8/-1,0 mmHg en een behandeling met Olmesartan/Amlodipine/HCTZ 40 mg/10 mg/25 mg in een statistisch significante daling van -3,6/-2,8 mmHg, gemeten bij de patiënt in zithouding.

Bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle is met een twee-componententherapie, zorgt een behandeling met Olmesartan/Amlodipine/HCTZ 40 mg/10 mg/25 mg drie-componentencombinatietherapie, voor een statistisch significant groter percentage patiënten waarvan de bloeddruk de streefwaarden niet overschrijdt, in vergelijking tot een olmesartan medoxomil 40 mg plus amlodipine 10 mg twee-componenten-therapie (41,3% vs 24,2%); en een behandeling met Olmesartan/Amlodipine/HCTZ 40 mg/10 mg/12,5 mg drie-componenten-combinatietherapie zorgt voor een statistisch significant groter percentage patiënten waarvan de bloeddruk de streefwaarden niet overschrijdt, in vergelijking tot een olmesartan medoxomil 40 mg plus amlodipine 10 mg twee-componenten-therapie (29,5% vs 24,2%).

PI_Text054304 1	- Updated:	Page 28 of 35
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Het antihypertensief effect van Olmesartan/Amlodipine/HCTZ was vergelijkbaar en onafhankelijk van de leeftijd of het geslacht en het was vergelijkbaar voor patiënten die al dan niet aan diabetes leiden.

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. Één 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

Bij gezonde personen had de gelijktijdige toediening van olmesartan medoxomil, amlodipine en hydrochloorthiazide geen klinisch relevante effecten op de farmacokinetiek van beide componenten.

PI_Text054304 1	- Updated:	Page 29 of 35
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Na orale toediening van Olmesartan/Amlodipine/HCTZ worden bij normaal gezonde volwassenen de piekplasmaconcentraties van olmesartan, amlodipine en hydrochloorthiazide na respectievelijk ongeveer 1,5 tot 3 uur, 6 tot 8 uur en 1,5 tot 2 uur bereikt. Er is geen verschil in de snelheid en de mate van absorptie van olmesartan medoxomil, amlodipine en hydrochloorthiazide uit Olmesartan/Amlodipine/HCTZ tussen een duo-preparaat van olmesartan medoxomil met amlodipine en een mono-preparaat van hydrochloorthiazide of een duopreparaat van olmesartan medoxomil en hydrochloorthiazide met een mono-preparaat van amlodipine bij steeds dezelfde dosages. Voedsel heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid van Olmesartan/Amlodipine/HCTZ.

#### Olmesartan medoxomil:

##### *Absorptie en distributie:*

Olmesartan medoxomil is een prodrug. 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 olmesartan medoxomil of een intacte zijketen medoxomil gedetecteerd in het plasma of in de excreta. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van een tablet olmesartan was 25,6%.

De gemiddelde piekplasmaconcentratie (C<sub>max</sub>) van olmesartan wordt bereikt binnen ongeveer 2 uur na orale toediening van olmesartan medoxomil. De olmesartan plasmaconcentraties stijgen ongeveer lineair bij toenemende enkelvoudige orale dosissen tot ongeveer 80 mg.

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

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

Olmesartan bindt sterk aan de plasma-eiwitten (99,7%), maar het potentieel voor klinisch significante 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 olmesartan medoxomil en warfarine). De binding van olmesartan aan bloedcellen is verwaarloosbaar. Het gemiddelde distributievolume na intraveneuze toediening is laag (16 – 29 liter).

##### *Biotransformatie en eliminatie:*

De totale plasmaklaring van olmesartan was 1,3 l/uur (CV 19%) en was relatief langzaam vergeleken met de hepatische bloedstroom (ca. 90 l/uur). Na een enkele orale dosis <sup>14</sup>C-gemerkt olmesartan medoxomil, werd 10 – 16% van de toegediende radioactiviteit in de urine uitgescheiden (de overgrote meerderheid binnen 24 uur na toediening van de dosis) en de rest van de gerecupereerde radioactiviteit werd langs de faeces uitgescheiden. Op basis van de systemische beschikbaarheid van 25,6% kan worden berekend dat geabsorbeerd olmesartan geklaard wordt door zowel renale excretie (ca. 40%) als hepato-biliaire excretie (ca. 60%). Alle teruggevonden radioactiviteit werd geïdentificeerd als olmesartan. Er werd geen andere significante metaboliet gevonden. De enterohepatische kringloop van olmesartan is minimaal. Omdat een groot deel van olmesartan via de gal wordt uitgescheiden, is het gebruik ervan bij patiënten met een galwegobstructie gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

De terminale eliminatiehalfwaardetijd van olmesartan varieerde tussen de 10 en 15 uur na herhaalde orale toediening. De steady state werd na 2-5 dagen toediening bereikt en er was geen verdere

PI_Text054304 1	- Updated:	Page 30 of 35
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

accumulatie na 14 dagen van herhaalde dosering. De renale klaring bedroeg ongeveer 0,5 – 0,7 l/uur en was dosisonafhankelijk.

*Geneesmiddeleninteracties:*

Colesevelam, een galzuurbindend middel:

Bij gelijktijdige toediening van 40 mg olmesartan medoxomil en 3750 mg colesevelam hydrochloride aan gezonde personen leidt dit tot 28% reductie van de C<sub>max</sub> en tot 39% reductie van de AUC van olmesartan. Het effect was minder uitgesproken, 4% en 15% reductie van respectievelijk de C<sub>max</sub> en de AUC, wanneer olmesartan medoxomil 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).

Amlodipine:

*Absorptie en distributie:*

Na orale toediening van therapeutische doses wordt amlodipine goed geabsorbeerd met maximale bloedwaardes tussen 6-12 uur na inname. De geschatte absolute biologische beschikbaarheid ligt tussen 64% en 80%. Het distributievolume van amlodipine is ongeveer 21 l/kg. Uit in vitro-studies blijkt dat ongeveer 97,5% van de circulerende amlodipine aan plasma-eiwitten gebonden is.

De biologische beschikbaarheid van amlodipine wordt niet beïnvloed door de gelijktijdige inname van voedsel.

*Biotransformatie en eliminatie:*

De terminale plasma-eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 35 tot 50 uur en is consistent met een eenmaal daagse dosering.

Amlodipine wordt voor een groot deel door de lever gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten, waarbij 10% van de oorspronkelijke verbinding en 60% van de metabolieten via de urine wordt uitgescheiden.

Hydrochloorthiazide:

*Absorptie en distributie:*

Na orale toediening van olmesartan medoxomil in combinatie met hydrochloorthiazide werd na mediaan 1,5 tot 2 uur de hydrochloorthiazidepiekconcentratie bereikt. De plasma-eiwitbinding van hydrochloorthiazide bedraagt 68% gebonden en het schijnbare distributievolume bedraagt 0,83 – 1,14 l/kg.

*Biotransformatie en eliminatie:*

Hydrochloorthiazide wordt niet gemetaboliseerd in het menselijk lichaam en wordt nagenoeg volledig als onveranderde werkzame stof uitgescheiden in de urine. Binnen 48 uur na inname wordt ongeveer 60% van de orale dosis als onveranderde werkzame stof geëlimineerd. De renale klaring is ongeveer 250 – 300 ml/min. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van hydrochloorthiazide is 10 tot 15 uur.

**Farmacokinetiek bij bijzondere populaties**

*Pediatrische patiënten:*

PI_Text054304 1	- Updated:	Page 31 of 35
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Het Europese geneesmiddelenagentschap ziet af van de verplichting om alle studieresultaten voor te leggen met Olmesartan/Amlodipine/HCTZ binnen alle subsets van pediatrische patiënten bij essentiële hypertensie.

*Ouderen (65 jaar of ouder):*

Bij hypertensieve patiënten was de olmesartan steady state AUC met ongeveer 35% verhoogd bij oudere personen (65 – 75 jaar) en met ongeveer 44% bij zeer oude personen (75 jaar), vergeleken met de jongere leeftijdsgroep (zie rubriek 4.2).

Dit kan ten minste gedeeltelijk verband houden met een licht verminderde nierfunctie binnen deze groep patiënten. Het aanbevolen doseringsschema voor oudere personen is echter hetzelfde, maar een verhoging van de dosering moet behoedzaam gebeuren.

De tijd tot de piekplasmaconcentraties van amlodipine verschilt niet bij oudere en jongere patiënten. De amlodipineklaring is meestal lager met een verhoogde AUC en verlengde eliminatiehalfwaardetijd tot gevolg bij oudere personen. De verhoogde AUC en verlengde eliminatiehalfwaardetijd bij patiënten met congestief hartfalen waren zoals verwacht voor de leeftijdsgroep van de patiënten in deze studie (zie rubriek 4.4).

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

*Nierinsufficiëntie:*

Bij patiënten met nierinsufficiëntie verhoogde de olmesartan steady state AUC met respectievelijk 62%, 82% en 179% bij patiënten met lichte, matige en ernstige nierinsufficiëntie, in vergelijking met gezonde controlepersonen (zie rubriek 4.2, 4.4). De farmacokinetiek van olmesartan medoxomil werd niet bestudeerd bij hemodialysepatiënten.

Amlodipine wordt uitgebreid gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten. Van de toegediende stof wordt 10% onveranderd uitgescheiden in de urine. Veranderingen in de amlodipineplasmaconcentratie houden geen verband met de mate van nierinsufficiëntie. Bij deze patiënten mag amlodipine in de normale dosering worden toegediend. Amlodipine is niet dialyseerbaar.

De halfwaardetijd van hydrochlorothiazide is verlengd bij patiënten met nierinsufficiëntie.

*Leverinsufficiëntie:*

Na toediening van één enkele orale dosis olmesartan zijn de AUC-waarden bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie, respectievelijk 6% en 65% hoger dan bij gepaarde gezonde controlepersonen. Twee uur na toediening bedraagt de ongebonden olmesartan fractie bij gezonde patiënten, bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie en bij patiënten met matige leverinsufficiëntie respectievelijk 0,26%, 0,34% en 0,41%.

Na herhaalde toediening aan patiënten met matige leverinsufficiëntie is de gemiddelde AUC van olmesartan opnieuw ongeveer 65% hoger dan bij gepaarde gezonde controlepersonen. De gemiddelde C<sub>max</sub>-waarden van olmesartan zijn vergelijkbaar bij proefpersonen met leverinsufficiëntie en gezonde proefpersonen. Olmesartan medoxomil is niet geëvalueerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Er zijn zeer beperkte klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot de toediening van amlodipine in patiënten met leverinsufficiëntie. De amlodipine klaring is verminderd en de halfwaardetijd is verlengd bij patiënten met een verminderde leverfunctie, waardoor de AUC met ongeveer 40 – 60% toeneemt (zie rubriek 4.2 en 4.4).



1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Leverinsufficiëntie heeft geen significante invloed op de farmacokinetiek van hydrochlorothiazide.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Olmesartan medoxomil/ Amlodipine /Hydrochlorothiazide combinatie

Uit een toxiciteitsstudie met herhaalde dosissen bij ratten bleek dat de gecombineerde toediening van olmesartan medoxomil, amlodipine en hydrochlorothiazide de eerder gemelde en bestaande toxiciteiten van de afzonderlijke middelen niet verhoogde, noch nieuwe toxiciteiten veroorzaakte, en er werden geen toxicologische synergistische effecten waargenomen.

Er zijn geen bijkomende studies uitgevoerd naar de mutageniciteit, carcinogeniciteit en reproductieve toxiciteit van Olmesartan/Amlodipine/HCTZ op basis van het goed begrepen veiligheidsprofiel van de afzonderlijke werkzame stoffen.

Olmesartan medoxomil

In chronische toxiciteitstudies bij ratten en honden heeft olmesartan medoxomil vergelijkbare effecten als andere AT1-receptorantagonisten en ACE-remmers: verhoogd bloedureum (BUN) en creatinine, vermindering van het hartgewicht, daling van de rodebloedcelparameters (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet), histologische indicaties van nierbeschadiging (regeneratieve laesies van het nierepitheel, verdikking van de basaalembraan, dilatatie van de tubuli). Deze ongewenste effecten die worden veroorzaakt door de farmacologische werking van olmesartan medoxomil traden ook op in preklinische onderzoeken met andere AT1-receptorantagonisten en ACE-remmers en kunnen worden beperkt door gelijktijdige orale toediening van natriumchloride.

Zoals andere AT1-receptorantagonisten, verhoogde olmesartan medoxomil de incidentie van chromosoombreuken in celkweken in vitro, maar niet in vivo. De globale gegevens van een uitgebreid genotoxiciteitsonderzoeksprogramma suggereren dat het zeer onwaarschijnlijk is dat olmesartan bij klinisch gebruik genotoxische effecten zal uitoefenen.

Olmesartan medoxomil is niet carcinogeen bij ratten of transgene muizen.

In voortplantingsstudies bij ratten had olmesartan medoxomil geen effect op de vruchtbaarheid en was er geen bewijs van een teratogeen effect. Evenals bij andere angiotensine-II-antagonisten was de overleving van de jongen verminderd en werd dilatatie van het nierbekken waargenomen na blootstelling van de moederdieren tijdens de late zwangerschap en de borstvoeding. Bij konijnen was er geen indicatie van een foetotoxisch effect.

Amlodipine

Reproductieve toxicologie

Uit reproductie-onderzoeken bij ratten en muizen zijn bij doseringen van circa 50 keer de maximale aanbevolen dosering voor de mens op basis van mg/kg verlengde zwangerschapsduur, langere bevallingsduur en hogere jongensterfte gebleken.

Verminderde vruchtbaarheid

Er was geen effect op de vruchtbaarheid van ratten die waren behandeld met amlodipine (mannetjes gedurende 64 dagen en vrouwtjes gedurende 14 dagen voorafgaand aan het paren) bij doses tot 10 mg/kg/dag (ongeveer 8 keer\* de maximale aanbevolen dosis bij de mens van 10 mg/dag op basis

PI_Text054304 1	- Updated:	Page 33 of 35
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

van mg/m<sup>2</sup>). In een ander onderzoek bij ratten, waarin mannelijke ratten gedurende 30 dagen werden behandeld met een dosis amlodipinebesilaat die vergelijkbaar is met de dosis bij de mens op een mg/kg basis, werd een afname van het follikel-stimulerend hormoon en van testosteron in plasma gevonden en ook verlaging een van de spermadichtheid en van het aantal volledig ontwikkelde spermatiden en Sertoli-cellen.

Carcinogenese, mutagenese

Ratten en muizen die gedurende twee jaar werden behandeld met amlodipine in de voeding, met concentraties die waren berekend om dagelijkse doseringswaarden te bieden van 0,5, 1,25 en 2,5 mg/kg/dag vertoonden geen aanwijzingen van carcinogeniciteit. De hoogste dosis (voor muizen vergelijkbaar met, en voor ratten tweemaal\* de maximale aanbevolen klinische dosis van 10 mg op basis van mg/m<sup>2</sup>) lag voor muizen, maar niet voor ratten, dicht bij de maximaal verdraagbare dosis. Onderzoeken naar de mutageniciteit vertoonden noch op gen-, noch op chromosoomniveau geneesmiddelgerelateerde effecten.

\*Op basis van een patiënt met een gewicht van 50 kg

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazidestudies toonden twijfelachtig bewijs voor een genotoxisch of carcinogeen effect in sommige experimentele modellen.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### Tabletkern

Gepregelatiniseerd maïszetmeel

Gesilificeerde microkristallijn cellulose (microkristallijn cellulose en watervrij colloïdaal siliciumdioxide)

Lactose monohydraat

Croscarmellosenatrium

Copovidon

Magnesiumstearaat

#### Omhulling

Poly (vinylalcohol)

Macrogol 3350

Titaandioxide (E171)

Talk

Ijzeroxide, rood (E172) – *enkel voor 40 mg/5 mg/25 mg, 40 mg/10 mg/12,5 mg, 40 mg/10 mg/25 mg*

Ijzeroxide, geel (E172) – *enkel voor 40 mg/5 mg/12,5 mg, 40 mg/5 mg/25 mg*

Ijzeroxide, zwart (E172) – *enkel voor 40 mg/10 mg/25 mg*

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

PI_Text054304 1	- Updated:	Page 34 of 35
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

3 jaar

#### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

#### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Blisterverpakking (OPA/Al/PVC//Al), calendar packs: 14, 28, 56 en 98 filmomhulde tabletten, in een doos.

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

#### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

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

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

Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 20 mg/5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten	BE562720
Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten	BE562737
Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/5 mg/25 mg filmomhulde tabletten	BE562746
Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/10 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten	BE562755
Olmesartan/Amlodipine/HCTZ Krka 40 mg/10 mg/25 mg filmomhulde tabletten	BE562764

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 02/06/2020

### 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 12/2023