

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris 20 mg / 5 mg / 12,5 mg filmomhulde tabletten  
Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris 40 mg / 5 mg / 12,5 mg filmomhulde tabletten  
Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris 40 mg / 5 mg / 25 mg filmomhulde tabletten  
Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris 40 mg / 10 mg / 12,5 mg filmomhulde tabletten  
Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris 40 mg / 10 mg / 25 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris 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/Amlodipin/HCT Viatris 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/Amlodipin/HCT Viatris 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/Amlodipin/HCT Viatris 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/Amlodipin/HCT Viatris 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/Amlodipin/HCT Viatris 20 mg / 5 mg / 12,5 mg filmomhulde tabletten:  
Elke filmomhulde tablet bevat 9,5 mg lactose (als monohydraat).

Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris 40 mg / 5 mg / 12,5 mg filmomhulde tabletten:  
Elke filmomhulde tablet bevat 14,25 mg lactose (als monohydraat).

Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris 40 mg / 5 mg / 25 mg filmomhulde tabletten:  
Elke filmomhulde tablet bevat 19 mg lactose (als monohydraat).

Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris 40 mg / 10 mg / 12,5 mg filmomhulde tabletten:  
Elke filmomhulde tablet bevat 14,25 mg lactose (als monohydraat).

Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris 40 mg / 10 mg / 25 mg filmomhulde tabletten:  
Elke filmomhulde tablet bevat 19 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris 20 mg / 5 mg / 12,5 mg:

Gebroken witte tot perzikkleurige, ronde, filmomhulde tabletten met afgeschuinde zijanten met een diameter van ongeveer 8,00 mm die aan één zijde de inscriptie 'OC1' hebben en aan de andere zijde vlak zijn.

Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris 40 mg / 5 mg / 12,5 mg:

Lichtgele, ronde, filmomhulde tabletten met afgeschuinde zijanten met een diameter van ongeveer 9,50 mm die aan één zijde de inscriptie 'OC2' hebben en aan de andere zijde vlak zijn.

Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris 40 mg / 5 mg / 25 mg:

Lichtgele, ovale, filmomhulde tabletten met afgeschuinde zijanten van ongeveer 15,00 mm lang en 7,00 mm breed die aan één zijde de inscriptie 'OC3' hebben en aan de andere zijde vlak zijn.

Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris 40 mg / 10 mg / 12,5 mg filmomhulde tabletten:

Baksteenrode, ronde, filmomhulde tabletten met afgeschuinde zijanten met een diameter van ongeveer 9,50 mm die aan één zijde de inscriptie 'OC4' hebben en aan de andere zijde vlak zijn.

Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris 40 mg / 10 mg / 25 mg filmomhulde tabletten:

Baksteenrode, ovale, filmomhulde tabletten met afgeschuinde zijanten van ongeveer 15,00 mm lang en 7,00 mm breed die aan één zijde de inscriptie 'OC5' hebben en aan de andere zijde vlak zijn.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Behandeling van essentiële hypertensie.

#### *Add-ontherapie*

Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris is aangewezen bij volwassen patiënten van wie de bloeddruk onvoldoende onder controle is met olmesartanmedoxomil en amlodipine in een tweecomponentenformulatie.

#### *Substitutietherapie*

Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris is aangewezen als substitutietherapie bij volwassen patiënten van wie de bloeddruk onder controle is met een combinatie van olmesartanmedoxomil, amlodipine en hydrochloorthiazide, ingenomen als een duo-preparaat (olmesartanmedoxomil en amlodipine of olmesartanmedoxomil en hydrochloorthiazide) met een mono-preparaat (hydrochloorthiazide of amlodipine).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### **Dosering**

##### ***Volwassenen***

De aanbevolen dosis Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris is 1 tablet per dag.

#### *Add-ontherapie*

Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris 20 mg / 5 mg / 12,5 mg filmomhulde tabletten mag gegeven worden aan patiënten van wie de bloeddruk onvoldoende onder controle is met olmesartanmedoxomil 20 mg en amlodipine 5 mg toegediend als een tweecomponentenpreparaat.

Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris 40 mg / 5 mg / 12,5 mg filmomhulde tabletten mag gegeven worden aan patiënten van wie de bloeddruk onvoldoende onder controle is met olmesartanmedoxomil 40 mg en amlodipine 5 mg toegediend als een tweecomponentenpreparaat of aan patiënten van wie de bloeddruk onvoldoende onder controle is met

Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris 20 mg / 5 mg / 12,5 mg.

Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris 40 mg / 5 mg / 25 mg filmomhulde tabletten mag gegeven worden aan patiënten van wie de bloeddruk onvoldoende onder controle is met Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris 40 mg / 5 mg / 12,5 mg.

Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris 40 mg / 10 mg / 12,5 mg filmomhulde tabletten mag gegeven worden aan patiënten van wie de bloeddruk onvoldoende onder controle is met olmesartanmedoxomil 40 mg en amlodipine 10 mg toegediend als een tweecomponentenpreparaat of aan patiënten van wie de bloeddruk onvoldoende onder controle is met Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris 40 mg / 5 mg / 12,5 mg.

Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris 40 mg / 10 mg / 25 mg filmomhulde tabletten mag gegeven worden aan patiënten van wie de bloeddruk onvoldoende onder controle is met Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris 40 mg / 10 mg / 12,5 mg of Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris 40 mg / 5 mg / 25 mg.

Het is aangeraden om stapsgewijs de individuele componenten te titreren alvorens op de driecomponentencombinatie over te schakelen. Als het klinisch aangewezen is, mag er direct overgeschakeld worden van de tweecomponenten- naar de driecomponentencombinatie.

#### *Substitutietherapie*

Patiënten die onder controle zijn met een vaste dosis olmesartanmedoxomil, amlodipine en hydrochloorthiazide, waarbij de drie componenten gelijktijdig ingenomen worden als een duopreparaat (olmesartanmedoxomil en amlodipine of olmesartanmedoxomil en hydrochloorthiazide) met een monopreparaat (hydrochloorthiazide of amlodipine) mogen overgeschakeld worden op Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris, met behoud van de individuele dosering voor elk van de componenten.

De maximale aanbevolen dosis Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris is 40 mg / 10 mg / 25 mg per dag.

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

Voorzichtigheid, inclusief een frequentere controle van de bloeddruk, is aanbevolen bij oudere personen, vooral bij de maximale dosis Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris van 40 mg / 10 mg / 25 mg per dag.

Een verhoging van de dosis moet met de nodige voorzichtigheid gebeuren bij oudere personen (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Er is slechts een zeer beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar over het gebruik van Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris bij patiënten van 75 jaar of ouder. Het is aangeraden bij hen uiterst voorzichtig te werk te gaan, hen van nabij te volgen en regelmatig de bloeddruk te controleren.

#### **Nierinsufficiëntie**

De maximale dosis bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van 30-60 ml/min) is Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris 20 mg / 5 mg / 12,5 mg, gezien de beperkte ervaring met 40 mg olmesartanmedoxomil bij deze groep van patiënten.

Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie is controle van de kalium- en creatinineserumspiegels aanbevolen.

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) is het gebruik van Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.2).

#### **Leverinsufficiëntie**

Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Bij patiënten met matige leverinsufficiëntie mag de maximale dosis Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris niet hoger zijn dan 20 mg / 5 mg / 12,5 mg per dag. Bij patiënten met een leverfunctiestoornis is nauwgezette controle van de bloeddruk en de nierfunctie aanbevolen.

Zoals geldt voor alle calciumkanaalblokkers is de halfwaardetijd van amlodipine verlengd bij patiënten met een verminderde leverfunctie en er werden nog geen dosisaanbevelingen vastgesteld. Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris moet daarom met de nodige voorzichtigheid toegediend worden aan deze patiënten. De farmacokinetiek van amlodipine werd nog niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie. Bij patiënten met een leverinsufficiëntie moet de therapie met de laagst mogelijke dosis amlodipine opgestart worden en gebeurt het optitreren geleidelijk.

Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris mag niet gebruikt worden bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3 en 5.2), cholestase of galwegobstructie (zie rubriek 4.3).

### ***Pediatrische patiënten***

Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris is niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten jonger dan 18 jaar bij gebrek aan informatie over de veiligheid en werkzaamheid.

### **Wijze van toediening**

De tablet moet ingeslikt worden met een voldoende hoeveelheid vloeistof (bv. een glas water). De tablet niet kauwen maar wel elke dag op hetzelfde tijdstip innemen.

Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris kan al dan niet in combinatie met voedsel worden ingenomen.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, voor dihydropyridinederivaten of voor stoffen afgeleid van sulfonamide (hydrochloorthiazide is een geneesmiddel afgeleid van sulfonamide) of voor één van de hulpstoffen (zie rubriek 6.1).

Ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Refractaire hypokaliëmie, hypercalciëmie, hyponatriëmie en symptomatische hyperuricemie.

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

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

Het gelijktijdig gebruik van Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Omdat Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris amlodipine bevat, is het gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- Shock (inclusief cardiogene shock).
- Ernstige hypotensie.
- Obstructie van het uitstroomkanaal van het linkerventrikel (bv. hooggradige aortastenose).
- Hemodynamisch onstabiel hartfalen na acuut myocardinfarct.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### **Patiënten met hypovolemie of natriumdepletie**

Symptomatische hypotensie kan optreden bij patiënten met volume- en/of natriumdepletie ten gevolge van een doorgedreven diuretische therapie, een zoutarm dieet, diarree of braken, vooral na de eerste dosis. Alvorens Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris toe te dienen is het aanbevolen om deze

aandoening te corrigeren of om de patiënt bij het begin van de behandeling onder strikt medisch toezicht te houden.

### Overige aandoeningen met stimulatie van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem

Bij patiënten van wie de vaattonus en nierfunctie vooral afhankelijk zijn van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (bv. patiënten met ernstig congestief hartfalen of onderliggende nierziekte, inclusief stenose van de nierarterie) is de behandeling met geneesmiddelen die dit systeem beïnvloeden geassocieerd met acute hypotensie, azotemie, oligurie of, zelden, acuut nierfalen.

### Renovasculaire hypertensie

Er bestaat een verhoogd risico van ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie als patiënten met bilaterale nierarteriestenose of stenose van de arterie naar slechts één functionerende nier behandeld worden met geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem beïnvloeden.

### Nierinsufficiëntie en niertransplantatie:

Wanneer Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris wordt gebruikt bij patiënten met een verminderde nierfunctie is een periodieke controle van de kalium- en creatininespiegels in het serum aanbevolen.

Het gebruik van Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris is niet aanbevolen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 4.2, 4.3 en 5.2).

Een met thiazidediuretica geassocieerde azotemie kan optreden bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Indien progressieve nierinsufficiëntie manifest wordt, dient de behandeling nauwkeurig te worden herbeoordeeld en zal het stoppen van de diuretische therapie worden overwogen.

Er is geen ervaring met de toediening van Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris aan patiënten die kort geleden een niertransplantatie hebben ondergaan of bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie (d.w.z. creatinineklaring < 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).

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:

Bij patiënten met leverinsufficiëntie is de blootstelling aan amlodipine en olmesartanmedoxomil verhoogd (zie rubriek 5.2).

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

Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris aan patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie.

Bij patiënten met matige leverinsufficiëntie mag de dosis olmesartanmedoxomil niet hoger zijn dan 20 mg (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten met leverinsufficiëntie moet met de laagst mogelijke dosis amlodipine gestart worden. Nauw medisch toezicht is aangewezen bij aanvang van de therapie en bij elke dosisverhoging. Het gebruik van Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, cholestase of galwegobstructie (zie rubriek 4.3).

#### Aorta- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Door de aanwezigheid van amlodipine in Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris is zoals bij andere vasodilatoren bijzondere voorzichtigheid geboden bij patiënten die lijden aan aorta- of mitralisklepstenose of aan obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

#### Primair aldosteronisme

Patiënten met primair aldosteronisme reageren in het algemeen niet op antihypertensieve geneesmiddelen die het renine-angiotensinesysteem remmen. Daarom is het gebruik van Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris bij dergelijke patiënten niet aanbevolen.

#### Metabole en endocriene effecten

Thiazidediuretica kunnen de glucosetolerantie verminderen. Bij diabetespatiënten kunnen dosisaanpassingen van insuline of orale hypoglykemische middelen nodig zijn (zie rubriek 4.5). Tijdens de behandeling met thiaziden kan een latente diabetes mellitus manifest worden.

Stijgingen van de cholesterol- en triglyceridenspiegels zijn bekende ongewenste effecten van thiazidediuretica.

Bij sommige patiënten die thiazidediuretica krijgen kan hyperurikemie optreden of kan het ontstaan van manifeste jicht versneld worden.

#### Verstoorde elektrolytenbalans

Zoals met alle patiënten die diuretica krijgen, moeten de serumelektrolyten regelmatig worden bepaald.

Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen de vocht- of elektrolytenbalans verstoren (inclusief hypokaliëmie, hyponatriëmie en hypochloremische alkalose). Signalen die wijzen op een verstoorde vocht- of elektrolytenbalans zijn een droge mond, dorst, zwakte, lethargie, slaperigheid, rusteloosheid, spierpijn of -krampen, spiermoeheid, hypotensie, oligurie, tachycardie en gastro-intestinale ongemakken zoals misselijkheid of braken (zie rubriek 4.8).

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

Omgekeerd kan door antagonisme ter hoogte van de angiotensine II-receptoren (AT<sub>1</sub>) via de olmesartanmedoxomilcomponent van Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris hyperkaliëmie optreden, vooral bij nierinsufficiëntie en/of hartfalen en diabetes mellitus. Bij risicopatiënten is een nauwgezette controle van het serumkalium aanbevolen. Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers en andere medicijnen die de kaliumspiegels in het serum kunnen verhogen (bv. heparine) mogen, zij het voorzichtig, samen met Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris

toegediend worden (zie rubriek 4.5). De plasmakaliumconcentratie moet regelmatig gecontroleerd worden.

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

Thiaziden kunnen de calciumexcretie in de urine verminderen en een tijdelijke, lichte verhoging van het serumcalcium veroorzaken, zonder bekende stoornissen van het calciummetabolisme.

Hypercalciëmie kan een symptoom zijn van verborgen hyperparathyreoïdie. Thiaziden moeten worden gestaakt voordat de bijniersklierfunctie wordt getest.

Thiaziden kunnen de excretie van magnesium in de urine verhogen, wat kan leiden tot hypomagnesiëmie. Bij warm weer kan bij oedemateuze patiënten verdunningshyponatriëmie optreden.

### Lithium

Zoals met andere angiotensine II-receptorantagonisten is de gelijktijdige toediening van Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris en lithium niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

### Hartfalen

Als gevolg van de remming van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem kunnen bij vatbare personen veranderingen in de nierfunctie worden verwacht.

Bij patiënten met ernstig hartfalen, van wie de nierfunctie afhankelijk kan zijn van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, is de behandeling met remmers van het angiotensineconverterend enzym (ACE) en angiotensinereceptorantagonisten in verband gebracht met oligurie en/of progressieve azotemie en (zelden) met acuut nierfalen en/of overlijden.

Patiënten met hartfalen moeten met voorzichtigheid behandeld worden. In een placebogecontroleerde langetermijnstudie met amlodipine bij patiënten met ernstig hartfalen (NYHA III en IV) was de frequentie van longoedeem groter in de amlodipinegroep dan in de placebogroep (zie rubriek 5.1). Calciumkanaalblokkers (inclusief amlodipine) moeten met voorzichtigheid aangewend worden bij patiënten met congestief hartfalen omdat ze mogelijk het risico verhogen op latere cardiovasculaire aandoeningen en mortaliteit.

### 'Sprue-like' enteropathie

Zeer zelden komt bij patiënten die olmesartan nemen een ernstige vorm van chronische diarree met substantieel gewichtsverlies voor. De klachten beginnen enkele maanden tot jaren na het opstarten van de therapie en worden mogelijk veroorzaakt door een lokaal vertraagde 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 evidente etiologieën aanwezig zijn, moet de behandeling met olmesartan onmiddellijk stopgezet worden en mag ze niet heropgestart worden. Indien de diarree niet verbetert gedurende de week na stopzetting moet overwogen worden om raad te vragen aan een specialist (bv. een gastro-enteroloog).

### Choroïdale effusie, acute myopie en secundair geslotenkamerhoekglaucoom

Hydrochloorthiazide, een sulfonamide, kan een idiosyncratische reactie veroorzaken, wat resulteert in choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, acute voorbijgaande myopie en acuut geslotenkamerhoekglaucoom. Symptomen zijn onder meer acute verminderde gezichtsscherpte of oogpijn, deze treden meestal op binnen enkele uren tot weken na de opstart van het geneesmiddel.

Een onbehandeld acuut geslotenkamerhoekglaucoom kan leiden tot permanent verlies van het gezichtsvermogen. De primaire behandeling bestaat erin om hydrochloorthiazide zo snel mogelijk stop te zetten. Snelle medische of chirurgische behandelingen moeten worden overwogen als de intra-oculaire druk ongecontroleerd blijft. Risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut geslotenkamerhoekglaucoom kunnen een voorgeschiedenis van sulfonamide of penicilline-allergie omvatten (zie rubriek 4.8).

### Zwangerschap

Angiotensine II-receptorantagonisten mogen niet worden gestart tijdens de zwangerschap. Tenzij verdere behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten noodzakelijk is, moeten patiënten die zwanger willen worden overschakelen naar alternatieve antihypertensieve behandelingen, waarvan bewezen is dat ze tijdens de zwangerschap veilig kunnen worden gebruikt. Wanneer een zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten onmiddellijk gestaakt worden en, indien van toepassing, moet een alternatieve therapie gestart worden (zie rubriek 4.3 en 4.6).

### Pediatrische patiënten

Het gebruik van Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatrix tablet bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar oud is niet aangewezen.

### Ouderen

Elke dosisverhoging bij ouderen moet met de nodige voorzichtigheid gebeuren. (Zie rubriek 5.2).

### Fotosensibiliteit

Met thiazidediuretica werden fotosensibiliteitsreacties gemeld (zie rubriek 4.8). Mocht er tijdens de behandeling met olmesartanmedoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide filmomhulde tabletten een lichtgevoeligheidsreactie optreden, wordt aanbevolen de behandeling stop te zetten. Wanneer hertoediening van het diureticum noodzakelijk wordt geacht, is het aanbevolen de blootgestelde gebieden te beschermen tegen de zon of tegen kunstmatig UVA-licht.

### Niet-melanome huidkanker

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

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

### Overige

Zoals met alle antihypertensiva kan een excessieve bloeddrukdaling bij patiënten met een ischemische hartziekte of een ischemische cerebrovasculaire aandoening leiden tot een myocardinfarct of beroerte.

Overgevoeligheidsreacties op hydrochloorthiazide kunnen voorkomen bij zowel patiënten met als patiënten zonder een voorgeschiedenis van allergie of astma bronchiale, maar zijn waarschijnlijker



bij patiënten met zo een geschiedenis.

Bij gebruik van thiazidediuretica is exacerbatie of activering van systemische lupus erythematosus gemeld.

Net als voor alle andere geneesmiddelen die angiotensine II-receptorantagonisten bevatten, is het bloeddrukverlagend effect van olmesartan iets minder sterk bij zwarte patiënten dan bij niet-zwarte patiënten. Nochtans werd dit effect tijdens geen van de drie klinische studies met Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris waar zwarte patiënten aan deelnamen (30%) opgemerkt (zie ook rubriek 5.1).

#### **Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris bevat lactose**

Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

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

#### **Mogelijke interacties gerelateerd aan de combinatie van olmesartanmedoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide in een filmomhulde tablet:**

##### ***Gelijktijdig gebruik is niet aanbevolen***

##### Lithium

Omkeerbare verhoogde lithiumconcentraties in het serum en toxiciteit zijn gemeld bij gelijktijdige toediening van lithium met ACE-remmers en zelden met angiotensine II-receptorantagonisten. Bovendien verminderen thiazidediuretica de renale klaring van lithium en kan bijgevolg het risico van lithiumtoxiciteit verhoogd zijn. Daarom is het gelijktijdige gebruik van de combinatie olmesartanmedoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide en lithium niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Wanneer het gebruik van de combinatie nodig wordt geacht, is nauwgezette controle van de lithiumspiegels in het serum aanbevolen.

##### ***Gelijktijdig gebruik met voorzorg***

##### Baclofen

Versterking van het antihypertensieve effect kan optreden.

##### Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen

NSAID's (bv. 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 (bv. gedehydrateerde patiënten of oudere personen met een verminderde nierfunctie) kan de gelijktijdige toediening van angiotensine II-receptorantagonisten en cyclo-oxygenaseremmers resulteren in een verdere verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen, dat gewoonlijk reversibel is. Daarom dient de combinatie, vooral bij ouderen, met voorzichtigheid te worden toegediend. Adequate hydratatie van de patiënten en controle van de nierfunctie in het begin van de behandeling en daarna periodiek zijn aanbevolen.

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

##### Amifostine

Versterking van het antihypertensieve effect kan optreden.

### Andere antihypertensiva

Het bloeddrukverlagende effect van de combinatie olmesartanmedoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide kan worden versterkt door gelijktijdig gebruik van andere antihypertensiva.

### Alcohol, barbituraten, narcotica of antidepressiva

Versterking van orthostatische hypotensie kan optreden.

### **Mogelijke interacties gerelateerd aan olmesartanmedoxomil:**

#### ***Gelijktijdig gebruik is niet aanbevolen***

### ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren

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

### Geneesmiddelen die de kaliumspiegels beïnvloeden

Gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangers die kalium bevatten of andere geneesmiddelen die de kaliumspiegel kunnen verhogen (bv. heparine, ACE-remmers) kan leiden tot verhoogde kaliumspiegels in het serum (zie rubriek 4.4). Als geneesmiddelen die de kaliumspiegels beïnvloeden worden voorgeschreven in combinatie met olmesartanmedoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide filmomhulde tabletten is een controle van de kaliumserumspiegels aanbevolen.

### ***Aanvullende informatie***

### Colesevelam, een galzuurbindend middel

Bij gelijktijdige toediening met het galzuurbindend middel colesevelamhydrochloride vermindert de systemische blootstelling, de piekplasmaconcentratie en de t<sub>1/2</sub> van olmesartan.

De geneesmiddeleninteractie daalt wanneer olmesartanmedoxomil ten minste 4 uur voor colesevelamhydrochloride toegediend wordt. Het moet overwogen worden om olmesartanmedoxomil ten minste 4 uur voor colesevelamhydrochloride toe te dienen (zie rubriek 5.2).

Na behandeling met een antacidum (aluminiummagnesiumhydroxide) werd een bescheiden daling van de biologische beschikbaarheid van olmesartan waargenomen.

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

Bij gezonde personen had de gelijktijdige toediening van olmesartanmedoxomil en pravastatine geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van de componenten.

Olmesartan had geen klinisch relevante remmende effecten op de menselijke cytochroom-P450-enzymen 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4 *in vitro* en geen of een minimaal inducerend effect op de activiteiten van het cytochroom-P450 bij ratten. Er worden geen klinisch relevante

interacties verwacht tussen olmesartan en geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door de bovengenoemde cytochroom-P450-enzymen.

## **Mogelijke interacties gerelateerd aan amlodipine**

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

#### Effecten van andere geneesmiddelen op amlodipine

CYP3A4-remmers:

Het gelijktijdige gebruik van amlodipine met sterke of matige CYP3A4-remmers (proteaseremmers, azole-fungicide middelen, macroliden zoals erythromycine of clarithromycine, verapamil of diltiazem) kan de blootstelling aan amlodipine significant verhogen. Het klinisch effect van deze farmacokinetische veranderingen kan meer uitgesproken zijn bij ouderen. Er bestaat een verhoogd risico op hypotensie. Nauwgezette observatie van de patiënten wordt aanbevolen en dosisaanpassing kan dus nodig zijn.

CYP3A4-inductoren:

Bij gelijktijdige toediening van bekende inductoren van CYP3A4 kan de plasmaconcentratie van amlodipine variëren. Daarom dient de bloeddruk te worden gecontroleerd en moet een dosisaanpassing worden overwogen zowel tijdens als na gelijktijdig gebruik van medicatie, in het bijzonder met sterke CYP3A4-inductoren (bv. rifampicine, hypericum perforatum).

Het innemen van pompoes of pompoesap is niet aanbevolen omdat de biologische beschikbaarheid van amlodipine hierdoor kan verhogen bij sommige patiënten waardoor het bloeddrukverlagend effect wordt versterkt.

Dantroleen (infuus): Bij dieren werd een dodelijke ventriculaire fibrillatie en een cardiovasculaire collaps vastgesteld in associatie met hyperkaliëmie na toediening van verapamil en intraveneus dantroleen. Wegens het risico op een hyperkaliëmie wordt aanbevolen om het gelijktijdig gebruik van calciumkanaalblockers zoals amlodipine en dantroleen te vermijden bij patiënten die gevoelig zijn voor maligne hyperthermie alsook 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: Bij herhaald gelijktijdig toedienen van 10 mg amlodipine met 80 mg simvastatine steeg de blootstelling aan simvastatine met 77% in vergelijking tot de simvastatinemonotherapie. Bij patiënten die amlodipine nemen moet de simvastatinedosis beperkt worden tot 20 mg per dag.

Tacrolimus: Er is een risico op verhoogde tacrolimus bloedspiegels wanneer samen toegediend met amlodipine. Om toxiciteit van tacrolimus te voorkomen, vereist de toediening van amlodipine bij een patiënt behandeld met tacrolimus opvolging van de tacrolimusbloedspiegels en aanpassing van de dosering van tacrolimus, indien nodig.

Ciclosporine: In een prospectieve studie bij niertransplantatiepatiënten werd een gemiddelde stijging van 40% van de ciclosporinedalspiegels waargenomen bij gelijktijdig gebruik met amlodipine. De gelijktijdige toediening van de combinatie olmesartanmedoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide met ciclosporine kan de blootstelling aan ciclosporine verhogen. Opvolging van de ciclosporinedalspiegels is noodzakelijk bij gelijktijdig gebruik en ciclosporinedosisverlaging dient te gebeuren, indien nodig.

## **Mogelijke interacties gerelateerd aan hydrochloorthiazide:**

### ***Gelijktijdig gebruik is niet aanbevolen***

#### Geneesmiddelen die de kaliumspiegels beïnvloeden

Het kaliumverlagende effect van hydrochloorthiazide (zie rubriek 4.4) kan worden versterkt door gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen die geassocieerd zijn met kaliumverlies en hypokaliëmie (bv. andere kaliuretische diuretica, laxativa, corticosteroïden, ACTH, amfotericine, carbenoxolon, natrium-penicilline G of salicylzuurderivaten). Dergelijk gelijktijdig gebruik is derhalve niet aanbevolen.

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

#### Calciumzouten

Thiazidediuretica kunnen de calciumspiegels in het serum verhogen door verminderde excretie. Indien calciumsupplementen voorgeschreven moeten worden, moet het serumcalcium gecontroleerd worden en dient de calciumdosering overeenkomstig te worden aangepast.

#### Colestyramine en colestipolharsen

Anionuitwisselende harsen verminderen de opname van hydrochloorthiazide.

#### Digitalisglycosiden

Thiazidegeïnduceerde hypokaliëmie of hypomagnesiëmie kan het ontstaan van digitalisgeïnduceerde hartritme stoornissen bevorderen.

#### Geneesmiddelen die worden beïnvloed door kaliumstoornissen in het serum

Regelmatige controle van de kaliumspiegel in het serum en een ecg zijn aanbevolen wanneer de combinatie olmesartanmedoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide wordt toegediend met geneesmiddelen die beïnvloed worden door kaliumstoornissen in het serum (bv. digitalisglycosiden en antiaritmica) en de volgende geneesmiddelen die torsade de pointes (ventriculaire tachycardie) induceren (waaronder enkele antiaritmica), omdat hypokaliëmie het risico van torsade de pointes (ventriculaire tachycardie) verhoogt:

- Klasse Ia-antiaritmica (bv. kinidine, hydrokinidine, disopyramide).
- Klasse III-antiaritmica (bv. amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide).
- Sommige antipsychotica (bv. thioridazine, chloorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, cyamemazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, haloperidol, droperidol).
- Andere (bv. bepridil, cisapride, diphemanil, erythromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacin, terfenadine, vincamycine IV).

#### Niet-depolariserende skeletspierrelaxantia (bv. tubocurarine)

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

#### Anticholinergica (bv. atropine, biperideen)

Verhoogde biologische beschikbaarheid van thiazidediuretica door een verminderde gastro-intestinale motiliteit en een vertraagde maaglediging.

#### Antidiabetica (orale geneesmiddelen en insuline)

Thiaziden kunnen de glucosetolerantie beïnvloeden. Een dosisaanpassing van het antidiabeticum kan nodig zijn (zie rubriek 4.4).

### Metformine

Metformine moet met voorzichtigheid worden gebruikt door het risico van melkzuuracidose veroorzaakt door mogelijk nierfalen geassocieerd aan hydrochloorthiazide.

### Bètablokkers en diazoxide

Thiaziden kunnen het hyperglykemische effect van bètablokkers en diazoxide versterken.

### Pressoramines (bv. noradrenaline)

Het effect van pressoramines kan verminderen.

### Geneesmiddelen tegen jicht (probenecid, sulfinpyrazon en allopurinol)

Een dosisaanpassing van uricosurische geneesmiddelen kan nodig zijn aangezien hydrochloorthiazide de urinezuurspiegel in het serum kan verhogen. Een verhoging van de dosis probenecid of sulfinpyrazon kan nodig zijn. De gelijktijdige toediening van een thiazide kan de incidentie van overgevoelighedsreacties op allopurinol verhogen.

### Amantadine

Thiaziden kunnen het risico van bijwerkingen veroorzaakt door amantadine verhogen.

### Cytotoxische middelen (bv. cyclofosfamide, methotrexaat)

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

### Salicylaten

Bij hoge dosissen salicylaten kan hydrochloorthiazide het toxische effect van de salicylaten op het centrale zenuwstelsel versterken.

### Methyldopa

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

### Ciclosporine

Gelijktijdige behandeling met ciclosporine kan het risico op hyperurikemie en complicaties van het type jicht verhogen.

### Tetracyclines

Gelijktijdige toediening van tetracyclines en thiaziden verhoogt het risico van een door tetracycline geïnduceerde verhoging van de ureumspiegel. Deze interactie is waarschijnlijk niet van toepassing voor doxycycline.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Het gebruik van de combinatie olmesartanmedoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide is gecontra-

indiceerd tijdens het tweede en het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3 en 4.4). Gezien de effecten van de afzonderlijke componenten van dit combinatieproduct op de zwangerschap is het gebruik van de combinatie olmesartanmedoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4).

#### *Olmesartanmedoxomil*

Het gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten is niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Het gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3 en 4.4).

De epidemiologische bewijzen inzake het teratogeniciteitsrisico na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap zijn niet afdoend; een licht verhoogd risico kan evenwel niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico met angiotensine II-antagonisten, kunnen voor deze geneesmiddelenklasse gelijkaardige risico's bestaan. Tenzij verdere behandeling met angiotensinereceptorantagonisten noodzakelijk is, moeten patiënten die zwanger willen worden overschakelen naar alternatieve antihypertensieve behandelingen waarvan bewezen is dat ze tijdens de zwangerschap veilig kunnen worden gebruikt. Wanneer een zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten onmiddellijk worden gestaakt en moet, indien van toepassing, een alternatieve behandeling worden gestart.

Het is bekend dat blootstelling aan angiotensine II-receptorantagonisten tijdens het tweede en het derde trimester van de zwangerschap humane foetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, vertraagde ossificatie van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) induceert (zie ook rubriek 5.3).

Bij blootstelling aan angiotensine II-antagonisten vanaf het tweede trimester van de zwangerschap is een echografische controle van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

Zuigelingen van wie de moeders angiotensine II-receptorantagonisten hebben genomen, moeten van nabij worden opgevolgd voor hypotensie (zie ook rubriek 4.3 en 4.4).

#### *Hydrochloorthiazide*

De ervaring met hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, vooral tijdens het eerste trimester, is beperkt. Dierproeven zijn ontoereikend.

Hydrochloorthiazide dringt door de placenta. Op basis van het farmacologische werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik tijdens het tweede en derde trimester de foeto-placentaire perfusie compromitteren en kunnen foetale en neonatale effecten zoals icterus, verstoring van de elektrolytenbalans en trombocytopenie optreden.

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie door het risico van verminderd plasmavolume en placentahypoperfusie, zonder voordelig effect op het verloop van de aandoening.

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen, behalve in uitzonderlijke omstandigheden waar geen andere behandeling mogelijk is.

#### *Amlodipine*

Gegevens over een beperkt aantal blootgestelde zwangerschappen wijzen niet op een schadelijk effect van amlodipine of andere calciumreceptorantagonisten op de gezondheid van de foetus. Een verlengde bevalling is evenwel mogelijk.

### Borstvoeding

Tijdens de borstvoeding wordt de combinatie olmesartanmedoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide niet aanbevolen en verdienen alternatieve behandelingen met een beter aangetoond veiligheidsprofiel de voorkeur, vooral bij pasgeboren of premature kinderen.

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

Amlodipine wordt uitgescheiden in moedermelk. Het percentage van de maternale dosis dat wordt ontvangen door de zuigeling werd geschat met een interkwartielafstand van 3-7%, met een maximum van 15%. Niet bekend is welk effect amlodipine op zuigelingen heeft. Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden in de humane moedermelk uitgescheiden.

Thiaziden, in hoge doses, leiden tot een uitgesproken diurese en dat kan de melkproductie verhinderen. Het innemen van de combinatie olmesartanmedoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide tijdens de periode van borstvoeding wordt niet aangeraden. Als de combinatie olmesartanmedoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide ingenomen moet worden tijdens een periode van borstvoeding geven, moet de dosis zo laag mogelijk gehouden worden.

### Vruchtbaarheid

Omkeerbare biochemische veranderingen werden waargenomen in de kop van de spermatozoa bij sommige patiënten die met calciumkanaalblokkers behandeld werden. De klinische gegevens zijn ontoereikend omtrent het potentiële effect van amlodipine op de fertiliteit. In één studie op ratten werd een bijwerking vastgesteld op de mannelijke fertiliteit (zie rubriek 5.3).

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

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar de invloed op het vermogen een auto te besturen en machines te bedienen.

Hou er echter rekening mee dat bij patiënten die met antihypertensiva worden behandeld soms duizeligheid, hoofdpijn, misselijkheid of vermoeidheid kunnen optreden. Deze kunnen het reactievermogen verminderen. Voorzichtigheid is aanbevolen, zeker bij aanvang van de therapie.

## **4.8 Bijwerkingen**

De veiligheid van de combinatie olmesartanmedoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide werd in klinische studies onderzocht op 7.826 patiënten die olmesartanmedoxomil innamen samen met amlodipine en hydrochloorthiazide.

De bijwerkingen die gemeld werden tijdens klinische studies en veiligheidsstudies uitgevoerd na het op de markt brengen en via spontane meldingen werden samengevat in tabel 1 voor de combinatie olmesartanmedoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide alsook voor de individuele componenten, olmesartanmedoxomil, amlodipine en hydrochloorthiazide, op basis van hun gekend individueel veiligheidsprofiel.

De bijwerkingen die het meest gemeld werden tijdens een behandeling met filmomhulde tabletten met de combinatie olmesartanmedoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide 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 ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ )

Soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ )

Zelden ( $\geq 1/10000$  tot  $< 1/1000$ )

Zeer zelden (< 1/10000)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

**Tabel 1: samenvatting van de bijwerkingen met Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris en de individuele componenten**

Systeem/orgaan- klassen volgens MedDRA	Bijwerking	Frequentie			
		Filmomhulde tabletten met olmesartan/ edoxomil/ amlodipine/ hydrochlorothiazide	Olmesartan	Amlodipine	HCTZ
Infecties en parasitaire aandoeningen	infectie van de bovenste luchtwegen	vaak			
	nasofaryngitis	vaak			
	urine­weginfectie	vaak	vaak		
	sialadenitis				zelden
Neoplasmata, benigne, maligne en niet- gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)				niet bekend
Bloed- en lymfestelsel aandoeningen	leukopenie			zeer zelden	zelden
	trombocytopenie		soms	zeer zelden	zelden
	beenmerg­ aplasie				zelden
	neutropenie/ agranulocytose				zelden
	hemolytische anemie				zelden
	aplastische anemie				zelden
Immuunsysteem- aandoeningen	anafylactische reacties		soms		
	overgevoeligheid voor het geneesmiddel			zeer zelden	
Voedings- en stofwisselings- stoornissen	hyperkaliëmie	soms	zelden		
	hypokaliëmie	soms			vaak
	anorexia				soms
	glycosurie				vaak
	hypercalciëmie				vaak
	hyperglykemie			zeer zelden	vaak
	hypomagnesiëmie				vaak
	hyponatriëmie				vaak
	hypochloremie				vaak
	hypertriglyceridemie		vaak		zeer vaak
	hypercholesterolemie				zeer vaak
	hyperurikemie		vaak		zeer vaak
	hypochloremische alkalose				zeer zelden
	hyperamylasemie				vaak



Samenvatting van de productkenmerken

<b>Psychische stoornissen</b>	verwardheid			zelden	vaak
	depressie			soms	zelden
	apathie				zelden
	prikkelbaarheid			soms	
	rusteloosheid				zelden
	stemmingswisselingen (inclusief angst)			soms	

	slaapstoornissen (incl. slapeloosheid)			soms	zelden
--	--	--	--	------	--------

<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	duizeligheid	vaak	vaak	vaak	vaak
	hoofdpijn	vaak	vaak	vaak	zelden
	posturale duizeligheid	soms			
	presyncope	soms			
	dysgeusie			soms	
	hypertonie			zeer zelden	
	hypo-esthesie			soms	
	paresthesie			soms	zelden
	perifere neuropathie			zeer zelden	
	slaperigheid			vaak	
	syncope			soms	
	convulsies				zelden
	verminderde eetlust				soms
	tremor			soms	
	extrapiramidale aandoening			niet bekend	

<b>Oogaandoeningen</b>	visusstoornissen (inclusief diplopie, wazig zicht)			vaak	zelden
	verminderd traanvocht				zelden
	verslechtering van een bestaande myopie				soms
	xanthopsie				zelden
	choroïdale effusie, acute myopie, acuut geslotenkamerhoekglaucoom (zie rubriek 4.4)				niet bekend

<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	vertigo	soms	soms		Zelden
	tinnitus			soms	

<b>Hartaandoeningen</b>	palpaties	vaak		vaak	
	tachycardie	soms			
	myocardinfarct			zeer zelden	
	ritmestoornissen (incl. bradycardie, ventrikeltachycardie en atriumfibrillatie)			Soms	Zelden
	angina pectoris		soms	soms (incl. verslechtering van angina pectoris)	

<b>Bloedvataan</b>	hypotensie	vaak	zelden	soms	
--------------------	------------	------	--------	------	--

<b>doeningen</b>	opvliegers	soms		vaak	
	orthostatische hypotensie				Soms
	vasculitis (incl. necrotiserende angiitis)			zeer zelden	Zelden
	trombose				Zelden
	embolie				Zelden

<b>Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinumaaandoeningen</b>	hoesten	soms	vaak	soms	
	bronchitis		vaak		
	dyspneu			vaak	zelden
	faryngitis		vaak		
	rhinitis		vaak	soms	
	acute interstitiële pneumonie				zelden
	Ademhalingsproblemen				soms
	longoedeem				zelden

<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	diarree	vaak	vaak		vaak
	misselijkheid	vaak	vaak	vaak	vaak
	constipatie	vaak			vaak
	droge mond	soms		soms	
	abdominale pijn		vaak	vaak	vaak
	gewijzigde stoelgang (inclusief diarree en constipatie)			vaak	
	meteorisme				vaak
	dyspepsie		vaak	vaak	
	gastritis			zeer zelden	
	maagirritatie				vaak
	gastro-enteritis		vaak		
	tandvleeshyperplasie			zeer zelden	
	paralytische ileus				zeer zelden
	pancreatitis			zeer zelden	zelden
	braken		soms	soms	vaak
	'sprue-like' enteropathie (zie rubriek 4.4)			zeer zelden	

<b>Lever- en galaandoeningen</b>	hepatitis			zeer zelden	
	geelzucht (intrahepatische cholestatische icterus)			zeer zelden	zelden
	acute cholecystitis				zelden
	auto-immuunhepatitis*		niet bekend		

<b>Huid- en onderhuidaa</b>	alopecia			soms	
	angio-oedeem		zelden	zeer zelden	

Samenvatting van de productkenmerken

<b>ndoeningen</b>	allergische dermatitis		soms		
	erythema multiforme			zeer zelden	
	erythema				soms

	cutane lupus erythematosusachtige reacties				zelden
	exantheem		soms	soms	
	exfoliatieve dermatitis			zeer zelden	
	hyperhidrosis			soms	
	lichtgevoeligheid			zeer zelden	soms
	pruritus		soms	soms	soms
	purpura			soms	soms
	Quincke-oedeem			zeer zelden	
	huiduitslag		soms	soms	soms
	reactivering van cutane lupus erythematosus				zelden
	toxische epidermale necrolyse			niet bekend	zelden
	huidverkleuring			soms	
	Stevens-johnsonsyndroom			zeer zelden	
	urticaria		soms	soms	soms

<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>	spierspasme	vaak	zelden	vaak	
	gewrichtszwelling	vaak			
	spierzwakte	soms			zelden
	gezwollen enkels			vaak	
	artralgie			soms	
	artritis		vaak		
	rugpijn		vaak	soms	
	parese				zelden
	myalgie		soms	soms	
	skeletpijn		vaak		

<b>Nier- en urineweg-aandoeningen</b>	pollakisurie	vaak			
	vaker plassen			soms	
	acuut nierfalen		zelden		
	hematurie		vaak		
	mictiestoornis			soms	
	nocturie			soms	
	interstitiële nefritis				zelden
	nierinsufficiëntie		zelden		zelden

<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	erectiele disfunctie	soms		soms	soms
	gynaecomastie			soms	

<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	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	
	gezichtsoedeem		soms		

<b>Onderzoeken</b>	bloedcreatinineconcentratie verhoogd	vaak	zelden		vaak
	bloedureumconcentratie verhoogd	vaak	vaak		vaak
	bloedurinezuurconcentratie verhoogd	vaak			
	verlaagde kaliumspiegel in het bloed	soms			
	gammaglutamyltransferase verhoogd	soms			
	alanineaminotransferase verhoogd	soms			
	aspartaataminotransferase verhoogd	soms			
	verhoogde leverenzymen		vaak	zeer zelden (vooral consistent met cholestase)	
	verhoogde creatinefosfokinase		vaak		
	gewichtsverlies			soms	
	gewichtstoename			soms	

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

Een enkel geval van rhabdomyolyse werd gemeld bij een tijdelijk gebruik van een angiotensine II receptorblokker. Een enkel geval van extrapiramidaal syndroom werd gemeld bij patiënten die behandeld werden met amlodipine.

#### Niet-melanome huidkanker

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

Andere bijwerkingen die werden gemeld in klinische studies of tijdens postmarketingervaring met een vastedosiscombinatie van olmesartanmedoxomil en amlodipine en die nog niet werden gemeld voor filmomhulde tabletten met olmesartanmedoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide, olmesartanmedoxomil in monotherapie of amlodipine in monotherapie of in een hogere frequentie voor de twee componenten in combinatie (Tabel 2):

<b>Tabel 2: Combinatie van olmesartanmedoxomil en amlodipine</b>		
<b>Systeem/orgaanklassen</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerkingen</b>

<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	zelden	overgevoeligheid voor het geneesmiddel
----------------------------------	--------	--

<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	soms	pijn in de bovenbuik
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	soms	verminderd libido
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	vaak	putjesoedeem
	soms	lethargie
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	soms	pijn in de ledematen

Andere bijwerkingen die werden gemeld in klinische studies of tijdens postmarketingervaring met een vastedosiscombinatie van olmesartanmedoxomil en hydrochloorthiazide en die nog niet werden gemeld voor filmomhulde tabletten met olmesartanmedoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide, olmesartanmedoxomil- of hydrochloorthiazidemonotherapie, of in een hogere frequentie voor de twee componenten in combinatie (Tabel 3):

<b>Tabel 3: Combinatie van olmesartanmedoxomil en hydrochloorthiazide</b>		
<b>Systeem/orgaanklassen</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerkingen</b>
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	zelden	bewustzijnsstoornissen (zoals het bewustzijn verliezen)
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	soms	eczeem
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	soms	pijn in de extremiteiten
<b>Onderzoeken</b>	zelden	licht afgenomen 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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

#### België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie:

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/Amlodipin/HCT Viatris is 40 mg / 10 mg / 25 mg eenmaal per dag. Er is geen informatie beschikbaar over overdosering met Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris bij de mens. Het waarschijnlijke effect van overdosering van Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris is hypotensie.

De waarschijnlijke effecten van overdosering van olmesartanmedoxomil zijn hypotensie en tachycardie; bij parasymphatische (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 hartritmestoornissen geassocieerd met het gelijktijdige gebruik van digitalisglycosiden of bepaalde antiaritmica benadrukken.

#### *Behandeling:*

Bij een overdosering met Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris 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/Amlodipin/HCT Viatris 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.

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

De mate waarin olmesartan en hydrochloorthiazide via hemodialyse verwijderd kunnen worden werd niet aangetoond.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische groep: Angiotensine II-antagonisten (ARB's), andere combinaties.

ATC-code: C09DX03.

#### Werkingsmechanisme

Olmesartanmedoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide filmomhulde tabletten is een combinatie van een angiotensine II-receptorantagonist, olmesartanmedoxomil, een calciumantagonist, amlodipinebesilaat en een thiazidediureticum, hydrochloorthiazide. De combinatie van deze stoffen heeft een bijkomend antihypertensief effect dat de bloeddruk sterker verlaagt dan elk van de afzonderlijke componenten.

#### Farmacodynamische effecten

Olmesartanmedoxomil is een oraal werkzame, selectieve angiotensine II-receptorantagonist (type AT<sub>1</sub>). 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 AT<sub>1</sub>-receptor in onder meer het vasculaire gladdespierweefsel en de bijnier. Hierdoor wordt ook de vasoconstrictie en de aldosteronsecretie geblokkeerd. De werking van olmesartan is niet afhankelijk van de bron of de syntheseroute van angiotensine II. Het selectieve antagonisme van de angiotensine II-receptoren (AT<sub>1</sub>) door olmesartan resulteert in verhoogde plasmareninespiegels en angiotensine I- en II-concentraties en een lichte daling van de plasma-aldosteronconcentratie.

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

Een eenmaal daagse dosering met olmesartanmedoxomil 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 olmesartanmedoxomil op de mortaliteit en morbiditeit is nog niet bekend.

De 'Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention-studie' (ROADMAP) bij 4.447 patiënten met type 2-diabetes, normo-albuminuria en ten minste één additionele cardiovasculaire risicofactor onderzocht of een behandeling met olmesartan het ontstaan van microalbuminurie kon vertragen. Gedurende de mediane opvolgingsperiode van 3.2 jaar kregen de patiënten ofwel olmesartan of placebo samen met andere antihypertensiva, behalve ACE-remmers of angiotensine II-receptorblokkers (ARB's).

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 2.160) van de patiënten in de olmesartangroep en 9.8% (210 op 2139) in de placebogroep ontwikkelde 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 ratio's voor niet-fatale stroke (14 patiënten (0.6%) vs. 8 patiënten (0.4%)), niet-fataal myocardiinfarct (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 mediane opvolgingsperiode van 3,1 jaar kregen patiënten ofwel olmesartan ofwel placebo samen met andere antihypertensiva waaronder ACE-remmers.

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 tot 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 de combinatie olmesartanmedoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide is een calciumantagonist die de transmembraneuze instroom van calciumionen door de potentiaalafhankelijke 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 reboundhypertensie 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 in de nieren en verhoogt het 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 veroorzaken, gemeten met behulp van de inspanningstolerantie, de linkerventrieklejectiefraction 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 bij patiënten met hartfalen 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-mortaliteitstudie 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) (totaal 51.5%), type 2-diabetes (36.1%), HDL-C < 35 mg/dl (11.6%), linkerventrikelhypertrofie 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 amlodipinetherapie en de chloortalidontherapie:

RR 0,98 95%-BI (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 amlodipinegroep dan in de chloortalidongroep (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95%-BI [1,25-1,52]  $p < 0,001$ ). Er was echter geen significant verschil in de globale mortaliteit tussen de amlodipinetherapie en de chloortalidontherapie (RR 0,96 95%-BI [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.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

In een dubbelblinde, gerandomiseerde studie met parallelle groepen van 12 weken bij 2.492 patiënten (67% blanke patiënten) resulteerde de behandeling met olmesartanmedoxomil/amlodipine/hydrochlorothiazide 40 mg / 10 mg / 25 mg in significantere dalingen van de diastolische en systolische bloeddruk dan een behandeling met de overeenstemmende duocombinaties, respectievelijk olmesartanmedoxomil 40 mg met amlodipine 10 mg, olmesartanmedoxomil 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 de filmomhulde tablet met olmesartanmedoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide 40 mg / 10 mg / 25 mg tussen -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 het 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 duocombinatietherapie vergeleken met 64,3% voor olmesartanmedoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide filmomhulde tablet 40 mg / 10 mg / 25 mg.

In een tweede dubbelblinde, gerandomiseerde studie met parallelle groepen bij 2.690 patiënten (99,9% blanke patiënten) resulteerde de behandeling met olmesartanmedoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide filmomhulde tabletten (20 mg / 5 mg / 12,5 mg, 40 mg / 5 mg / 12,5 mg, 40 mg / 5 mg / 25 mg, 40 mg / 10 mg / 12,5 mg, 40 mg / 10 mg / 25 mg) in significantere dalingen van de diastolische en systolische bloeddruk dan een behandeling met de overeenstemmende duocombinaties, respectievelijk olmesartanmedoxomil 20 mg plus amlodipine 5 mg, olmesartanmedoxomil 40 mg plus amlodipine 5 mg en olmesartanmedoxomil 40 mg plus amlodipine 10 mg, respectievelijk, na 10 weken behandelen.

Het bijkomende bloeddrukverlagend effect van de combinatie olmesartanmedoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide in vergelijking met de overeenkomende tweecomponentencombinaties 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 bloeddrukstreefwaarde bereikte op week 10 ( $< 140/90$  mmHg voor niet-diabetische patiënten en  $< 130/80$  mmHg voor diabetici) varieerde tussen de 42,7% en de 49,6% voor de groep die met twee componenten werd behandeld en tussen de 52,4% en 58,8% bij olmesartanmedoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide filmomhulde tabletten .

In een dubbelblinde, gerandomiseerde add-onstudie bij 808 patiënten (99,9% blanke patiënten) bij wie de bloeddruk nog niet onder controle was na 8 weken behandelen met de tweecomponentencombinatie van olmesartanmedoxomil 40 mg plus amlodipine 10 mg resulteerde een behandeling met olmesartanmedoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide filmomhulde tabletten 40 mg / 10mg / 12,5 mg in een numerieke additionele daling van -1,8/-1,0 mmHg en een behandeling met olmesartanmedoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide filmomhulde tabletten 40 mg / 10mg / 25 mg in een statistisch significante additionele daling van -3,6/-2,8 mmHg ten opzichte van een duocombinatie met olmesartanmedoxomil 40 mg plus amlodipine 10 mg, gemeten bij de patiënt in zithouding.

Bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle is met een tweecomponententherapie zorgt een behandeling met een driecomponentencombinatietherapie van olmesartanmedoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide 40 mg / 10 mg / 25 mg voor een statistisch significant groter percentage patiënten waarvan de bloeddruk de streefwaarden niet overschrijdt, in vergelijking met een tweecomponententherapie van olmesartanmedoxomil 40 mg plus amlodipine 10 mg (41,3% vs. 24,2%); en een behandeling met een driecomponentencombinatietherapie van olmesartanmedoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide 40 mg / 10 mg / 12,5 mg zorgt voor een statistisch significant groter percentage patiënten waarvan de bloeddruk de streefwaarden niet overschrijdt, in vergelijking met een tweecomponententherapie van olmesartanmedoxomil 40 mg plus amlodipine 10 mg (29,5% vs. 24,2%).

Het antihypertensief effect van de combinatie olmesartanmedoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide was vergelijkbaar en onafhankelijk van de leeftijd of het geslacht en het was vergelijkbaar voor patiënten die al dan niet aan diabetes lijden.

Overige informatie:

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

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

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

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

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

Niet-melanome huidkanker:

Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen. Eén onderzoek omvatte een populatie die bestond uit 71.533 gevallen van BCC en 8.629 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 olmesartanmedoxomil, amlodipine en hydrochloorthiazide geen klinisch relevante effecten op de farmacokinetiek van beide componenten.

Na orale toediening van olmesartanmedoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide filmomhulde tabletten 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 olmesartanmedoxomil, amlodipine en hydrochloorthiazide uit de combinatie olmesartanmedoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide tegenover een duopreparaat van olmesartanmedoxomil met amlodipine en een tablet met een monopreparaat van hydrochloorthiazide of een duopreparaat van olmesartanmedoxomil en hydrochloorthiazide met een tablet met een monopreparaat van amlodipine bij steeds dezelfde doses. Voedsel heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid van olmesartanmedoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide filmomhulde tabletten.

### Olmesartanmedoxomil:

#### Absorptie en distributie

Olmesartanmedoxomil 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 olmesartanmedoxomil 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 ( $C_{max}$ ) van olmesartan wordt bereikt binnen ongeveer 2 uur na orale toediening van olmesartanmedoxomil. De olmesartanplasmaconcentraties 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 werkzame stoffen is laag (wat bevestigd wordt door het ontbreken van een klinisch significante interactie tussen olmesartanmedoxomil 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 olmesartanmedoxomil werd 10-16% van de toegediende radioactiviteit in de urine uitgescheiden (de overgrote meerderheid binnen 24 uur na toediening van de dosis) en werd de rest van de gerecupereerde radioactiviteit langs de feces 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 hepatobiliaire 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 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 olmesartanmedoxomil en 3750 mg colesevelamhydrochloride aan gezonde personen leidt dit tot 28% reductie van de  $C_{max}$  en tot 39% reductie van de AUC van olmesartan. Het effect was minder uitgesproken, 4% en 15% reductie van respectievelijk de  $C_{max}$  en de AUC, wanneer olmesartanmedoxomil toegediend werd 4 uur voor colesevelamhydrochloride. De eliminatiehalfwaardetijd van olmesartan werd gereduceerd met 50-52% onafhankelijk of dit samen of 4 uur voor colesevelamhydrochloride 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 olmesartanmedoxomil 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:*

Het Europese geneesmiddelenagentschap ziet af van de verplichting om alle studieresultaten voor te leggen met het referentiegeneesmiddel dat olmesartanmedoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide bevat binnen alle subsets van pediatrische patiënten bij essentiële hypertensie.

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

Bij hypertensieve patiënten was de olmesartan-steadystate-AUC met ongeveer 35% verhoogd bij oudere personen (65-75 jaar) en met ongeveer 44% bij zeer oude personen ( $\geq 75$  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).

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

#### *Nierinsufficiëntie:*

Bij patiënten met nierinsufficiëntie verhoogde de olmesartan-steadystate-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 olmesartanmedoxomil 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 hydrochloorthiazide 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 olmesartanfractie 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  $C_{max}$ -waarden van olmesartan zijn vergelijkbaar bij proefpersonen met leverinsufficiëntie en gezonde proefpersonen. Olmesartanmedoxomil 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 amlodipineklaring 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).

Leverinsufficiëntie heeft geen significante invloed op de farmacokinetiek van hydrochloorthiazide.



### 5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

#### Combinatie olmesartanmedoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide

Uit een toxiciteitsstudie met herhaalde dosissen bij ratten bleek dat de gecombineerde toediening van olmesartanmedoxomil, amlodipine en hydrochloorthiazide 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 de combinatie olmesartanmedoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide op basis van het goed begrepen veiligheidsprofiel van de afzonderlijke werkzame stoffen.

#### Olmesartanmedoxomil

In chronische toxiciteitstudies bij ratten en honden heeft olmesartanmedoxomil 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 nierepithel, verdikking van de basaalembraan, dilatatie van de tubuli). Deze ongewenste effecten die worden veroorzaakt door de farmacologische werking van olmesartanmedoxomil 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 olmesartanmedoxomil 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.

Olmesartanmedoxomil is niet carcinogeen bij ratten of transgene muizen.

In voortplantingsstudies bij ratten had olmesartanmedoxomil 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 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 follikelstimulerend hormoon en van testosteron in het plasma gevonden en ook een verlaging 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

#### Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris 20 mg / 5 mg / 12,5 mg filmomhulde tabletten

##### Tabletkern:

Povidon  
Gepregelatiniseerd zetmeel (maïs)  
Microkristallijne cellulose  
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide  
Lactosemonohydraat  
Magnesiumstearaat

##### Filmomhulling:

Polyvinylalcohol (E1203)  
Titaandioxide (E171)  
Macrogol (E1521)  
Talk (E553b)  
IJzeroxide geel (E172)  
IJzeroxide zwart (E172)  
IJzeroxide rood (E172)

#### Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris 40 mg / 5 mg / 12,5 mg filmomhulde tabletten

##### Tabletkern:

Povidon  
Gepregelatiniseerd zetmeel (maïs)  
Microkristallijne cellulose  
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide  
Lactosemonohydraat  
Magnesiumstearaat

##### Filmomhulling:

Polyvinylalcohol (E1203)  
Titaandioxide (E171)  
Macrogol (E1521)  
Talk (E553b)  
IJzeroxide geel (E172)

Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris 40 mg / 5 mg / 25 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern:

Povidon  
Gepregelatiniseerd zetmeel (maïs)  
Microkristallijne cellulose  
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide  
Lactosemonohydraat  
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Polyvinylalcohol (E1203)  
Titaandioxide (E171)  
Macrogol (E1521)  
Talk (E553b)  
IJzeroxide geel (E172)

Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris 40 mg / 10 mg / 12,5 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern:

Povidon  
Gepregelatiniseerd zetmeel (maïs)  
Microkristallijne cellulose  
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide  
Lactosemonohydraat  
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Polyvinylalcohol (E1203)  
Titaandioxide (E171)  
Macrogol (E1521)  
Talk (E553b)  
IJzeroxide rood (E172)  
IJzeroxide geel (E172)

Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatris 40 mg / 10 mg / 25 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern:

Povidon  
Gepregelatiniseerd zetmeel (maïs)  
Microkristallijne cellulose  
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide  
Lactosemonohydraat  
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Polyvinylalcohol (E1203)  
Titaandioxide (E171)  
Macrogol (E1521)  
Talk (E553b)  
IJzeroxide rood (E172)  
IJzeroxide geel (E172)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Aluminium-aluminiumblisterverpakkingen met 28, 28 x 1, 98 of 98 x 1 filmomhulde tabletten.

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

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

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

Viatrix GX  
Terhulpesteenweg 6A  
B-1560 Hoeilaart

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

BE

Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatrix 20 mg / 5 mg / 12,5 mg filmomhulde tabletten: BE560480  
Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatrix 40 mg / 5 mg / 12,5 mg filmomhulde tabletten: BE560497  
Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatrix 40 mg / 5 mg / 25 mg filmomhulde tabletten: BE560515  
Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatrix 40 mg / 10 mg / 12,5 mg filmomhulde tabletten: BE560506  
Olmesartan/Amlodipin/HCT Viatrix 40 mg / 10 mg / 25 mg filmomhulde tabletten: BE560524

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 04/2020

Datum van de laatste verlenging: 07/2024

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

04/2023

Datum van goedkeuring: 07/2024