

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Olmesartan Plus HCT EG 40 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

Olmesartan Plus HCT EG 40 mg/25 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Olmesartan Plus HCT EG 40 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

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

Olmesartan Plus HCT EG 40 mg/25 mg filmomhulde tabletten

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

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 223,18 mg lactosemonohydraat.

Elke filmomhulde tablet bevat 210,68 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Olmesartan Plus HCT EG 40 mg/12,5 mg zijn beige, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten van 16,3 mm lang en 7,8 mm breed met een breukstreep aan één zijde. De breukstreep dient niet om de tablet te breken.

Olmesartan Plus HCT EG 40 mg/25 mg zijn zalmroze, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten van 16,3 mm lang en 7,8 mm breed met een breukstreep aan één zijde. De breukstreep dient niet om de tablet te breken.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

De vaste dosiscombinaties Olmesartan Plus HCT EG 40 mg/12,5 mg en 40 mg/25 mg zijn aangewezen bij volwassen patiënten bij wie olmesartan medoxomil 40 mg alleen de bloeddruk onvoldoende onder controle brengt.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

##### *Volwassenen*

De aanbevolen dosering van Olmesartan Plus HCT EG 40 mg/12,5 mg of 40 mg/25 mg is 1 tablet per dag.

Olmesartan Plus HCT EG 40 mg/12,5 mg kan toegediend worden aan patiënten bij wie olmesartan medoxomil 40 mg alleen de bloeddruk onvoldoende onder controle brengt.

Olmesartan Plus HCT EG 40 mg/25 mg kan toegediend worden aan patiënten bij wie de vaste dosiscombinatie Olmesartan Plus HCT EG 40 mg/12,5 mg de bloeddruk onvoldoende onder controle brengt.

Gemakshalve mogen patiënten die olmesartan medoxomil en hydrochloorthiazide apart innemen overschakelen op Olmesartan Plus HCT EG 40 mg/12,5 mg en Olmesartan Plus HCT EG 40 mg/25 mg tabletten zolang de dosis van elk van de componenten onveranderd blijft.

Olmesartan Plus HCT EG kan met of zonder voedsel ingenomen worden.

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

Bij bejaarde mensen wordt dezelfde combinatiedosis aangeraden als bij volwassenen. De bloeddruk moet nauwgezet gecontroleerd worden.

#### *Nierinsufficiëntie*

Het gebruik van Olmesartan Plus HCT EG is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min).

Door de beperkte ervaring met het gebruik van hogere doses olmesartan medoxomil bij patiënten met een lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-60 ml/min) bedraagt de maximale dosis 20 mg olmesartan medoxomil eenmaal daags en regelmatig controle wordt aangeraden.

Olmesartan Plus HCT EG 40 mg/12,5 mg en 40 mg/25 mg zijn daarom gecontra-indiceerd in elk stadium van nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

#### *Leverinsufficiëntie*

Bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie moeten Olmesartan Plus HCT EG 40 mg/12,5 mg en 40 mg/25 mg met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Bij patiënten met een leverfunctiestoornis die tevens diuretica en/of andere antihypertensiva nemen, wordt aangeraden de bloeddruk en nierfunctie van nabij te volgen. Bij patiënten met matige leverinsufficiëntie wordt een aanvangsdosis van 10 mg olmesartan medoxomil per dag aangeraden en mag de maximale dosis niet hoger zijn dan 20 mg per dag. Er is geen ervaring in het gebruik van olmesartan medoxomil bij patiënten met een ernstige leverstoornis. Olmesartan Plus HCT EG 40 mg/12,5 mg en 40 mg/25 mg mogen daarom niet gebruikt worden bij patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.3 en 5.2), cholestase of bij een galobstructie (zie rubriek 4.3).

#### *Pediatrische patiënten*

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

#### Wijze van toediening

De tablet moet ingeslikt worden met voldoende vloeistof (bijv. een glas water). De tablet mag niet gekauwd worden en wordt elke dag op hetzelfde tijdstip ingenomen.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor andere van sulfonamiden afgeleide stoffen (daar hydrochloorthiazide een van sulfonamiden afgeleid geneesmiddel is).
- Nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).
- Refractaire hypokaliëmie, hypercalciëmie, hyponatriëmie en symptomatische hyperurikemie.
- Matige tot ernstige leverinsufficiëntie, cholestase en galwegobstructie (zie rubriek 5.2).
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Het gelijktijdig gebruik van Olmesartan Plus HCT EG met aliskirenbevattende 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).

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

### **Intravasculaire volumedepletie**

Symptomatische hypotensie, vooral na de eerste dosis, kan voorkomen bij patiënten die volume- en/of natriumdepletie hebben als gevolg van een therapie met een sterk werkzaam diureticum, een zoutarm dieet, diarree of braken. Een dergelijke toestand moet gecorrigeerd worden vooraleer Olmesartan Plus HCT EG toe te dienen.

### **Overige condities met stimulatie van het renine-angiotensine-aldosteron systeem**

Bij patiënten bij wie de vasculaire tonus en nierfunctie voornamelijk van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem afhankelijk zijn (bijv. patiënten met ernstig congestief hartfalen of een onderliggende nierziekte, inclusief stenose van de nierarterie), is de behandeling met geneesmiddelen die dit systeem beïnvloeden in verband gebracht met acute hypotensie, azotemie, oligurie of, in zeldzame gevallen, acuut nierfalen.

### **Renovasculaire hypertensie**

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

### **Nierinsufficiëntie en niertransplantatie**

Olmesartan Plus HCT EG mag niet gebruikt worden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min).

De maximale dosis olmesartan medoxomil bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-60 ml/min) is 20 mg olmesartan medoxomil eenmaal per dag. Bij dergelijke patiënten kunnen Olmesartan Plus HCT EG 20 mg/12,5 mg en 20 mg/25 mg toegediend worden mits de nodige voorzorgen in acht genomen worden en periodieke controle van de kalium-, creatinine- en urinezuurspiegels wordt aanbevolen. Een aan thiazidediuretica geassocieerde azotemie kan optreden bij patiënten met nierfalen. Indien progressieve nierinsufficiëntie manifest wordt, dient de behandeling nauwkeurig te worden herbeoordeeld en zal stopzetting van de diuretische therapie overwogen worden. Olmesartan Plus HCT EG 40 mg/12,5 mg en 40 mg/25 mg zijn daarom gecontra-indiceerd in elk stadium van nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Er is geen ervaring met de toediening van olmesartan/hydrochloorthiazide aan patiënten die recent een niertransplantatie ondergaan hebben.

### **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 (waaronder acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van het 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.

### **Gestoorde leverfunctie**

Op dit moment is er geen ervaring met olmesartan medoxomil bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Bij patiënten met matige leverinsufficiëntie bedraagt de maximale dosis 20 mg olmesartan medoxomil.

Bovendien kunnen bij patiënten met een verminderde leverfunctie of een progressieve leveraandoening, kleine veranderingen in de waterhuishouding en de elektrolytenbalans gedurende de thiazidetherapie aanleiding geven tot levercoma.

Daarom is het gebruik van Olmesartan Plus HCT EG 40 mg/12,5 mg en 40 mg/25 mg gecontra-indiceerd bij patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie, cholestase en galblaasobstructie (zie rubrieken 4.3 en 5.2). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een lichte leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

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

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

### **Primair aldosteronisme**

Patiënten met primair aldosteronisme reageren in het algemeen niet op antihypertensiva die hun werking uitoefenen door inhibitie van het renine-angiotensinesysteem. Het gebruik van Olmesartan Plus HCT EG wordt daarom bij dergelijke patiënten niet aanbevolen.

### **Metabole en endocriene effecten**

Behandeling met thiaziden kan de glucosetolerantie verminderen. Bij diabetici kan een aanpassing van de dosis van insuline of van orale hypoglycemiërende geneesmiddelen nodig zijn (zie rubriek 4.5). Tijdens behandeling met thiaziden kan een latente diabetes mellitus manifest worden.

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

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

### **Verstoorde elektrolytenbalans**

Zoals voor elke patiënt die met diuretica wordt behandeld, dient periodieke bepaling van de serumelektrolyten met gepaste tussenperioden te worden uitgevoerd.

Thiaziden, waaronder hydrochloorthiazide, kunnen een verstoorde vocht- of elektrolytenbalans veroorzaken (waaronder hypokaliëmie, hyponatriëmie en hypochloremische alkalose). Signalen wijzend op een verstoorde water- of elektrolytenbalans zijn een droge mond, dorst, zwakte, lethargie, slaperigheid, rusteloosheid, spierpijn of -kramp, spiermoeheid, hypotensie, oligurie, tachycardie en gastro-intestinale ongemakken zoals misselijkheid en braken (zie rubriek 4.8).

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

Daarentegen kan door de olmesartan medoxomilcomponent van Olmesartan Plus HCT EG hyperkaliëmie veroorzaakt worden door antagonisme van de angiotensine II-receptoren (AT<sub>1</sub>). Dit kan met name voorkomen indien er sprake is van nierinsufficiëntie en/of hartfalen en diabetes mellitus. Bij risicopatiënten wordt een nauwgezette controle van het serumkalium aanbevolen.

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumhoudende zoutvervangers en andere geneesmiddelen die het serumkalium kunnen doen stijgen (bijv. heparine) mogen, zoiet voorzichtig, samen met Olmesartan Plus HCT EG gebruikt worden (zie rubriek 4.5).

Er zijn geen aanwijzingen dat olmesartan medoxomil een door diuretica geïnduceerde hyponatriëmie zou verminderen of voorkomen. Over het algemeen gaat het om een licht chloridetekort dat gewoonlijk niet moet worden behandeld.

Thiaziden kunnen de calciumexcretie in de urine verminderen en het is mogelijk dat er een tijdelijke, lichte verhoging van het serumcalcium optreedt, zonder dat er een aandoening van het calciummetabolisme bekend is. Hypercalciëmie kan een symptoom zijn van een verborgen hyperparathyreoïdie. Voordat de parathyreoïde functie wordt getest, moet de toediening van thiaziden worden gestaakt.

Het is aangetoond dat thiaziden de uitscheiding van magnesium in de urine verhogen, dit kan mogelijk leiden tot hypomagnesiëmie.

Bij warm weer kan een dilutionele hyponatriëmie optreden bij oedemateuze patiënten.

### **Lithium**

Zoals met andere angiotensine II-receptorantagonisten wordt het gelijktijdig gebruik van lithium en Olmesartan Plus HCT EG niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

### **Spruwachtige enteropathie**

Zeer zelden komt bij patiënten die olmesartan innemen een ernstige vorm van chronische diarree met substantieel gewichtsverlies voor. De klachten beginnen enkele maanden tot jaren na het opstarten van de behandeling en worden mogelijk veroorzaakt door een lokaal vertraagde overgevoeligheidsreactie. Intestinale biopsieën van de patiënten toonden vaak een villusatrofie aan. Indien een patiënt deze symptomen ontwikkelt tijdens een behandeling met olmesartan, en wanneer er geen andere etiologie uitgesproken aanwezig is, moet de olmesartan therapie onmiddellijk gestaakt worden en mag deze niet heropgestart worden. Indien de diarree niet verbetert tijdens de week die volgt op het stopzetten van de olmesartan therapie moet overwogen worden om een specialist te raadplegen (bv. Gastro-enteroloog).

### **Choroïdale effusie, acute myopie en secundaire nauwe-kamerhoekglaucoom:**

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

### **Etnische verschillen**

Net als bij alle andere geneesmiddelen die angiotensine II-receptorantagonisten bevatten, blijkt bij zwarte patiënten het antihypertensieve effect van olmesartan medoxomil iets minder groot te zijn dan bij andere patiënten, misschien vanwege de hogere prevalentie van lage reninwaarden bij zwarte patiënten met hypertensie.

### **Anti-doping test**

De hydrochloorthiazide in dit geneesmiddel kan een positief analytisch resultaat geven in een dopingtest.

### **Zwangerschap**

Angiotensine II-receptorantagonisten mogen niet gestart worden tijdens de zwangerschap. Patiënten die plannen om zwanger te worden, dienen overgezet te worden op een alternatieve antihypertensieve behandeling waarvan de veiligheid voor gebruik tijdens de zwangerschap werd aangetoond, tenzij voortzetting van de behandeling met een angiotensine II-receptorantagonist essentieel wordt geacht. Wanneer zwangerschap wordt geconstateerd, moet de behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten onmiddellijk worden stopgezet en moet zo nodig een alternatieve behandeling worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

### **Niet-melanome huidkanker**

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

Patiënten die HCTZ innemen moeten worden geïnformeerd over het risico op NMSC en moet worden geadviseerd hun huid regelmatig te controleren op nieuwe laesies en verdachte huidlaesies onmiddellijk te melden. Er dienen mogelijke preventieve maatregelen zoals beperkte blootstelling aan zonlicht en uv-stralen en, in het geval van blootstelling, afdoende bescherming aan de patiënten te

worden aanbevolen om het risico op huidkanker tot een minimum te beperken. Verdachte huidlaesies moeten onmiddellijk worden onderzocht, mogelijk met inbegrip van histologisch onderzoek van biopsieën. Het gebruik van HCTZ bij patiënten die eerder NMSC hebben gehad moet mogelijk ook worden heroverwogen (zie ook rubriek 4.8).

#### Acute respiratoire toxiciteit

Er zijn zeer zeldzame ernstige gevallen van acute respiratoire toxiciteit, waaronder ‘acute respiratory distress’-syndroom (ARDS), gemeld na inname van hydrochloorthiazide. Longoedeem ontwikkelt zich doorgaans binnen minuten tot uren na inname van hydrochloorthiazide. Bij aanvang omvatten de symptomen dyspneu, koorts, verslechtering van de longfunctie en hypotensie. Als de diagnose ARDS wordt vermoed, dient de behandeling met Olmesartan Plus HCT EG te worden gestaakt en een passende behandeling te worden gegeven. Hydrochloorthiazide mag niet worden toegediend aan patiënten bij wie eerder ARDS optrad na inname van hydrochloorthiazide.

#### **Intestinaal angio-oedeem**

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

#### **Overige**

Zoals met alle antihypertensiva zou een overmatige bloeddrukdaling bij patiënten met een ischemische hartziekte of een ischemische cerebrovasculaire aandoening kunnen leiden tot een myocardinfarct of een cerebrovasculair accident.

Overgevoeligheidsreacties voor hydrochloorthiazide kunnen optreden bij patiënten met of zonder een voorgeschiedenis van allergie of asthma bronchiale in de anamnese, maar zijn waarschijnlijker bij patiënten met een dergelijke voorgeschiedenis.

Er is melding gemaakt van exacerbatie of activering van systemische lupus erythematosus bij gebruik van thiazidediuretica.

#### **Hulpstoffen**

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

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

#### **Potentiële interacties gerelateerd aan zowel olmesartan medoxomil als hydrochloorthiazide**

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

##### *Lithium*

Omkeerbare verhogingen van serumlithiumconcentraties en toxiciteit zijn gemeld gedurende gelijktijdige toediening van lithium met ACE-remmers en zelden met angiotensine II-receptorantagonisten. Bovendien wordt de renale klaring van lithium verminderd door thiaziden, waardoor de kans op lithiumtoxiciteit stijgt. Daarom wordt de combinatie van Olmesartan Plus HCT EG met lithium niet aanbevolen (zie rubriek 4.4) Als de combinatie noodzakelijk blijkt te zijn, wordt nauwkeurige controle van de serumconcentratie van lithium aanbevolen.

##### ***Gelijktijdig gebruik dat de nodige voorzichtigheid vereist***

##### *Baclofen*

Potentiëring van het antihypertensieve effect kan optreden.

*Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's)*

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

Bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie (bijv. gedehydrateerde patiënten of bejaarde mensen met een verminderde nierfunctie) kan het gelijktijdig toedienen van angiotensine II-receptorantagonisten en middelen die cyclo-oxygenase remmen, leiden tot een verdere verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen, dat meestal omkeerbaar is. Daarom dient de combinatie met voorzichtigheid te worden toegediend, vooral bij bejaarde mensen. Patiënten moeten adequaat gehydrateerd zijn en de nierfunctie moet gecontroleerd worden bij aanvang van de gelijktijdige therapie en periodiek daarna.

***Gelijktijdig gebruik dat in acht moet worden genomen***

*Amifostine*

Potentiëring van het antihypertensieve effect kan optreden.

*Andere antihypertensiva*

Het bloeddrukverlagend effect van Olmesartan Plus HCT EG kan verhoogd worden door gelijktijdig gebruik van andere antihypertensiva.

*Alcohol, barbituraten, narcotica en antidepressiva*

Er kan potentiëring van orthostatische hypotensie optreden.

**Potentiële interacties gerelateerd aan olmesartan medoxomil**

***Gelijktijdig gebruik wordt 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) door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren gepaard gaat met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (waaronder acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

*Geneesmiddelen die de kaliumspiegels beïnvloeden*

Op basis van de ervaring met het gebruik van andere geneesmiddelen die invloed hebben op het renine-angiotensinesysteem, kan het gelijktijdige gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumhoudende zoutvervangers of andere geneesmiddelen die de serumconcentratie van kalium kunnen verhogen (bijv. heparine, ACE-remmers), tot een toename van de kaliumconcentratie in het bloed leiden (zie rubriek 4.4). Als een geneesmiddel dat de kaliumspiegel beïnvloedt wordt voorgeschreven in combinatie met olmesartan/hydrochloorthiazide, wordt controle van de kaliumplasma Spiegel aangeraden.

*Galzuurbindend middel colesevelam*

Gelijktijdige toediening van het galzuurbindende middel colesevelam hydrochloride leidt tot een vermindering van de systemische blootstelling, de piekplasmaconcentratie en de  $t_{1/2}$  van olmesartan. De geneesmiddeleninteractie daalde wanneer olmesartan medoxomil ten minste 4 uur voor colesevelam hydrochloride werd toegediend. Het moet overwogen worden om olmesartan medoxomil ten minste 4 uur voor colesevelam hydrochloride toe te dienen (zie rubriek 5.2).

***Aanvullende informatie***

Na behandeling met een antacidum (aluminium- magnesiumhydroxide) werd een lichte vermindering van de biologische beschikbaarheid van olmesartan waargenomen.

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

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

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

## Potentiële interacties gerelateerd aan hydrochloorthiazide

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

#### *Geneesmiddelen die de kaliumspiegels beïnvloeden*

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

### ***Gelijktijdig gebruik dat de nodige voorzichtigheid vereist***

#### *Calciumzouten*

Thiazidediuretica kunnen de serumcalciumspiegel verhogen doordat ze de uitscheiding van calcium verminderen. Indien calciumsupplementen moeten voorgeschreven worden, dienen de serumcalciumspiegels in de gaten gehouden te worden en de calciumdosis overeenkomstig te worden aangepast.

#### *Colestyramine en colestipolharsen*

In aanwezigheid van anionuitwisselende harsen is de opname van hydrochloorthiazide verminderd.

#### *Digitalisglycosiden*

Door thiaziden veroorzaakte hypokaliëmie of hypomagnesiëmie kan het ontstaan van digitalisgeïnduceerde hartritmestoornissen bevorderen.

#### *Geneesmiddelen die beïnvloed worden door verstoring van de kaliumwaarden in het bloed*

Regelmatige controle van het serumkalium en ECG wordt aanbevolen wanneer olmesartan/hydrochloorthiazide wordt toegediend samen met andere geneesmiddelen die beïnvloed worden door verstoring van de kaliumwaarden in het bloed (bijv. digitalis glycosiden en anti-arrhythmica) en met de volgende geneesmiddelen die torsades de pointes (ventriculaire tachycardie) induceren (waaronder enkele anti-arrhythmica), omdat hypokaliëmie een factor is die kan leiden tot torsades de pointes (ventriculaire tachycardie):

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

#### *Niet-depolariserende skeletspierrelaxantia (bijv. tubocurarine)*

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

#### *Anticholinergica (bijv. atropine, biperideen)*

Verhoging van de biologische beschikbaarheid van thiazidediuretica als gevolg van de afname van de gastro-intestinale motiliteit en de maagledigingssnelheid.

#### *Antidiabetica (orale middelen en insuline)*

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

#### *Metformine*

Metformine moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt wegens het risico op lactatacidose, geïnduceerd door mogelijk nierfalen waarmee hydrochloorthiazide gepaard kan gaan.

#### *Bètablokkers en diazoxide*

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

#### *Bloeddrukverhogende amines (bijv. noradrenaline)*

Het effect van bloeddrukverhogende amines kan verminderd zijn.

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

Een aanpassing van de dosis van uricosurica kan noodzakelijk zijn, aangezien hydrochloorthiazide de serumurinezuurspiegel kan verhogen. Een verhoging van de dosis van probenecide of sulfinpyrazon kan nodig zijn. Gelijktijdige toediening van een thiazide kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties op allopurinol verhogen.

#### *Amantadine*

Thiaziden kunnen het risico op bijwerkingen veroorzaakt door amantadine verhogen.

#### *Cytotoxische geneesmiddelen (bijv. cyclofosfamide, methotrexaat)*

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

#### *Salicylaten*

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

#### *Methyldopa*

In geïsoleerde gevallen is melding gemaakt van hemolytische anemie die optrad bij gelijktijdig gebruik van hydrochloorthiazide en methyldopa.

#### *Ciclosporine*

Gelijktijdige behandeling met ciclosporine kan het risico op hyperurikemie en jichtachtige complicaties vergroten.

#### *Tetracyclines*

Gelijktijdig gebruik van tetracyclines met thiaziden verhoogt het risico op een door tetracycline geïnduceerde toename van ureum.

Deze interactie is waarschijnlijk niet van toepassing voor doxycycline.

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

### Zwangerschap

Rekening houdend met de effecten van elk van de componenten van dit combinatiegeneesmiddel op de zwangerschap, wordt het gebruik van Olmesartan Plus HCT EG tijdens het eerste trimester van de zwangerschap niet aangeraden (zie rubriek 4.4). Tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap is het gebruik van Olmesartan Plus HCT EG gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

#### *Olmesartan medoxomil*

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

Er kunnen geen conclusies getrokken worden uit epidemiologische gegevens met betrekking tot het risico op teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Een kleine toename van het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens beschikbaar zijn over het risico met angiotensine II-receptorantagonisten, bestaat de mogelijkheid dat deze klasse van geneesmiddelen vergelijkbare

risico's heeft. Patiënten die plannen om zwanger te worden, dienen overgezet te worden op een alternatieve antihypertensieve behandeling waarvan de veiligheid voor gebruik tijdens de zwangerschap werd aangetoond, tenzij voortzetting van de behandeling met een angiotensine II-receptorantagonist essentieel wordt geacht. Wanneer zwangerschap wordt geconstateerd, moet de behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten onmiddellijk worden stopgezet en moet zo nodig een alternatieve behandeling worden gestart.

Het is bekend dat blootstelling aan angiotensine II-receptorantagonisten gedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydramnie, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) induceert bij de mens (zie ook rubriek 5.3 "Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek").

Als blootstelling aan angiotensine II-receptorantagonisten heeft plaatsgevonden vanaf het tweede trimester van de zwangerschap, wordt echografische controle van de nierfunctie en de schedel aangeraden. Zuigelingen van wie de moeder angiotensine II-receptorantagonisten heeft ingenomen, dienen nauwlettend gecontroleerd te worden op tekenen van hypotensie (zie ook rubrieken 4.3 en 4.4).

#### *Hydrochloorthiazide*

Er is beperkte ervaring met hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, vooral tijdens het eerste trimester. Er is onvoldoende experimenteel onderzoek bij dieren gedaan.

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

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

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

#### Borstvoeding

##### *Olmesartan medoxomil*

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van olmesartan/hydrochloorthiazide tijdens de borstvoeding, wordt Olmesartan Plus HCT EG niet aangeraden en gaat de voorkeur uit naar alternatieve behandelingen met een beter gedocumenteerd veiligheidsprofiel bij borstvoeding, zeker wanneer het een pasgeboren of premature baby betreft.

##### *Hydrochloorthiazide*

Hydrochloorthiazide wordt bij de mens in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Thiaziden in hoge doses die sterke diurese veroorzaken, kunnen de melkproductie remmen. Daarom wordt het gebruik van Olmesartan Plus HCT EG tijdens de borstvoeding niet aangeraden. Als Olmesartan Plus HCT EG tijdens de borstvoeding wordt gebruikt, moeten de doses zo laag mogelijk gehouden worden.

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

Olmesartan Plus HCT EG heeft een geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die een antihypertensieve behandeling volgen, kunnen zich soms duizelig of vermoeid voelen waardoor hun reactievermogen daalt.

#### 4.8 Bijwerkingen

De meest gerapporteerde bijwerkingen tijdens een behandeling met olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide zijn: hoofdpijn (2,9%), duizeligheid (1,9%) en vermoeidheid (1,0%).

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

De veiligheid van olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide 40 mg/12,5 mg en 40 mg/25 mg werd in klinische studies onderzocht bij 3.709 patiënten die olmesartan medoxomil in combinatie met hydrochloorthiazide kregen.

Andere bijwerkingen die gemeld werden met de vaste dosiscombinatie van olmesartan medoxomil en hydrochloorthiazide in de lagere dosissterktes 20 mg/12,5 mg en 20 mg/25 mg kunnen mogelijke bijwerkingen zijn van Olmesartan Plus HCT EG 40 mg/12,5 mg en 40 mg/25 mg.

In onderstaande tabel staan de bijwerkingen die waargenomen werden tijdens de klinische onderzoeken, de veiligheidsonderzoeken na registratie en de spontane bijwerkingen tijdens een olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide behandeling, alsook de bijwerkingen die gekend zijn uit het veiligheidsprofiel van elk van de afzonderlijke componenten (olmesartan medoxomil en hydrochloorthiazide).

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

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie		
		Olmesartan/ HCT	Olmesartan	HCT
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	Sialoadenitis			Zelden
<i>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</i>	Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)			Niet bekend
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	Aplastische anemie			Zelden
	Beenmergdepressie			Zelden
	Hemolytische anemie			Zelden
	Leukopenie			Zelden
	Neutropenie/ agranulocytose			Zelden
	Trombocytopenie		Soms	Zelden
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	Anafylactische reacties		Soms	Soms
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Anorexia			Soms

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie		
		Olmesartan/ HCT	Olmesartan	HCT
	Glycosurie			Vaak
	Hypercalciëmie			Vaak
	Hypercholesterolemie	Soms		Zeer vaak
	Hyperglycemie			Vaak
	Hyperkaliëmie		Zelden	
	Hypertriglyceridemie	Soms	Vaak	Zeer vaak
	Hyperuricemie	Soms	Vaak	Zeer vaak
	Hypochloriëmie			Vaak
	Hypochloremische alkalose			Zeer zelden
	Hypokaliëmie			Vaak
	Hypomagnesiëmie			Vaak
	Hyponatriëmie			Vaak
	Hyperamylasemie			Vaak
	<i>Psychische stoornissen</i>	Apathie		
Depressie				Zelden
Rusteloosheid				Zelden
Slaapstoornissen				Zelden
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Verwardheid			Vaak
	Convulsies			Zelden
	Bewustzijnsstoringen (zoals bewusteloosheid)	Zelden		
	Duizeligheid/licht gevoel in het hoofd	Vaak	Vaak	Vaak
	Hoofdpijn	Vaak	Vaak	Zelden

<b>MedDRA</b> <b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Bijwerkingen</b>	<b>Frequentie</b>		
		<b>Olmesartan/ HCT</b>	<b>Olmesartan</b>	<b>HCT</b>
	Verlies van eetlust			Soms
	Paresthesie			Zelden
	Posturale duizeligheid	Soms		
	Slaperigheid	Soms		
	Syncope	Soms		
<b><i>Oogaandoeningen</i></b>	Verminderde traanvorming			Zelden
	Tijdelijk wazig zicht			Zelden
	Verslechtering van bestaande myopie			Soms
	Acute myopie, acuut nauwe-kamerhoekglaucoom, choroidale effusie			Niet bekend
	Xanthopsie			Zelden
<b><i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i></b>	Vertigo	Soms	Soms	Zelden
<b><i>Hartaandoeningen</i></b>	Angina pectoris		Soms	
	Hartritmestoornissen			Zelden
	Palpitaties	Soms		
<b><i>Bloedvataandoeningen</i></b>	Embolie			Zelden
	Hypotensie	Soms	Zelden	
	Necrotiserende angiitis (vasculitis, cutane vasculitis)			Zelden
	Orthostatische hypotensie	Soms		Soms
	Trombose			Zelden
<b><i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i></b>	Bronchitis		Vaak	

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie		
		Olmesartan/ HCT	Olmesartan	HCT
	Hoest	Soms	Vaak	
	Dyspneu			Zelden
	Interstitiële pneumonie			Zelden
	Pharyngitis		Vaak	
	Longoedeem			Zelden
	Ademnood			Soms
	‘Acute respiratory distress’-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)			Zeer zelden
	Rhinitis		Vaak	
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	Buikpijn	Soms	Vaak	Vaak
	Constipatie			Vaak
	Diarree	Soms	Vaak	Vaak
	Dyspepsie	Soms	Vaak	
	Maagirritatie			Vaak
	Gastro-enteritis		Vaak	
	Meteorisme			Vaak
	Misselijkheid	Soms	Vaak	Vaak
	Pancreatitis			Zelden
	Paralytische ileus			Zeer zelden
	Braken	Soms	Soms	Vaak
	Spruwachtige enteropathie (zie rubriek 4.4)		Zeer zelden	
	Intestinaal angio-oedeem		Zelden	

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie		
		Olmesartan/ HCT	Olmesartan	HCT
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	Acute cholecystitis			Zelden
	Geelzucht (intrahepatische cholestatische geelzucht)			Zelden
	Auto-immunhepatitis*		Niet bekend	
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Allergische dermatitis		Soms	
	Anafylactische huidreacties			Zelden
	Angioneurotisch oedeem	Zelden	Zelden	
	Cutane lupus erythematodes-achtige reacties			Zelden
	Eczeem	Soms		
	Erytheem			Soms
	Exantheem		Soms	
	Fotosensibiliteits- reacties			Soms
	Pruritus		Soms	Soms
	Purpura			Soms
	Huiduitslag	Soms	Soms	Soms
	Reactivatie van cutane lupus erythematodes			Zelden
	Toxische epidermale necrolyse			Zelden
	Urticaria	Zelden	Soms	Soms
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	Artralgie	Soms		
	Artritis		Vaak	
	Rugpijn	Soms	Vaak	
	Spierspasmen	Soms	Zelden	

<b>MedDRA</b> <b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Bijwerkingen</b>	<b>Frequentie</b>		
		<b>Olmesartan/ HCT</b>	<b>Olmesartan</b>	<b>HCT</b>
	Spierzwakte			Zelden
	Myalgie	Soms	Soms	
	Pijn in de ledematen	Soms		
	Parese			Zelden
	Skeletpijn		Vaak	
<b><i>Nier- en urine</i>wegaandoeningen</b>	Acuut nierfalen	Zelden	Zelden	
	Hematurie	Soms	Vaak	
	Interstitiële nefritis			Zelden
	Nierinsufficiëntie		Zelden	
	Nierdysfunctie			Zelden
	Urineweginfectie		Vaak	
<b><i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i></b>	Erectiele disfunctie	Soms		Soms
<b><i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i></b>	Asthenie	Vaak	Soms	
	Pijn op de borst	Vaak	Vaak	
	Gezichtsoedeem		Soms	
	Vermoeidheid	Vaak	Vaak	
	Koorts			Zelden
	Griepachtige symptomen		Vaak	
	Lethargie		Zelden	
	Malaise	Zelden	Soms	
	Pijn		Vaak	

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie		
		Olmesartan/ HCT	Olmesartan	HCT
	Perifeer oedeem	Vaak	Vaak	
	Zwakte	Soms		
<b>Onderzoeken</b>	Verhoogd alanineaminotransferase	Soms		
	Verhoogd aspartaatamino-transferase	Soms		
	Verhoogd calciumgehalte in het bloed	Soms		
	Verhoogd creatiniewaarde in het bloed	Soms	Zelden	Vaak
	Verhoogd creatinekinasegehalte in het bloed		Vaak	
	Verhoogd glucosegehalte in het bloed	Soms		
	Daling van hematocrietwaarde	Zelden		
	Daling van hemoglobinewaarde	Zelden		
	Verhoging van bloedlipiden	Soms		
	Verlaagd kaliumgehalte in het bloed	Soms		
	Verhoogd kaliumgehalte in het bloed	Soms		
	Stijging van ureum in het bloed	Soms	Vaak	Vaak
	Stijging van ureumstikstof in het bloed	Zelden		
	Toename van urinezuur in het bloed	Zelden		
	Toename van gammaglutamyl-transferase	Soms		
	Stijging van de leverenzymen		Vaak	

\* 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.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Enkele gevallen van rhabdomyolyse werden gemeld bij tijdelijk gebruik van een angiotensine II-receptorantagonist.

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

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

#### **België:**

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be).

#### **Luxemburg:**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy  
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)  
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois  
Rue du Morvan  
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex  
Tel.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87  
E-mail: [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr)

of

Direction de la Santé  
Division de la Pharmacie et des Médicaments  
20, rue de Bitbourg  
L-1273 Luxembourg-Hamm  
Tel.: (+352) 2478 5592  
E-mail: [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu)  
Website: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

#### **4.9 Overdosering**

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de effecten of behandeling van een overdosering van olmesartan/hydrochloorthiazide. De patiënt moet nauwgezet bewaakt worden en de behandeling moet symptomatisch en ondersteunend zijn. De behandeling hangt af van de tijd sinds de inname en van de ernst van de symptomen. Mogelijke behandelingen zijn het doen braken van de patiënt en/of een maagspoeling. Actieve kool kan nuttig zijn bij de behandeling van een overdosis. Serumelektrolyten en -creatinine dienen frequent te worden gecontroleerd. In geval van hypotensie dient de patiënt in achteroverliggende positie gebracht te worden en zout- en volumesuppletie dient snel toegediend te worden.

De meest waarschijnlijke effecten van overdosering met olmesartan medoxomil zijn hypotensie en tachycardie; een bradycardie kan ook optreden. Een overdosering met hydrochloorthiazide gaat gepaard met een verlies aan elektrolyten (hypokaliëmie, hypochloriëmie) en dehydratie ten gevolge van de excessieve diurese. De meest voorkomende tekenen en symptomen van overdosering zijn misselijkheid en slaperigheid. Hypokaliëmie kan aanleiding geven tot spierspasmen en/of hartritme stoornissen geassocieerd met gelijktijdig gebruik van digitalisglycosiden of bepaalde anti-arrhythmica benadrukken.

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

#### Werkingsmechanisme/farmacodynamische effecten

Olmesartan Plus HCT EG is een combinatie van een angiotensine II-receptorantagonist, olmesartan medoxomil, en een thiazidediureticum, hydrochloorthiazide. De combinatie van deze bestanddelen heeft een additieve antihypertensieve werking, en doet de bloeddruk in sterkere mate dalen dan de afzonderlijke bestanddelen.

Eenmaal daagse toediening van Olmesartan Plus HCT EG zorgt voor een effectieve en gelijkmatige daling van de bloeddruk gedurende 24 uur.

Olmesartan medoxomil is een oraal toegediende, actieve, selectieve angiotensine II-receptor (type AT<sub>1</sub>) antagonist. Angiotensine II is het belangrijkste 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, stimulatie van het hart en natriumreabsorptie in de nier. Olmesartan blokkeert de vasoconstrictie en de aldosteronsecretie door angiotensine II door zijn binding aan de AT<sub>1</sub>-receptor in de weefsels te blokkeren, waaronder het vasculaire gladde spierweefsel en de bijnier. De werking van olmesartan hangt niet af van de bron of de synthesroute van het angiotensine II. Het selectieve antagonisme ter hoogte van de angiotensine II (AT<sub>1</sub>)-receptoren door olmesartan leidt tot een toename van de plasmaconcentratie van renine en van de concentratie van angiotensine I en II, evenals tot een daling van de plasmaconcentratie van aldosteron.

Bij hypertensie veroorzaakt olmesartan medoxomil een dosisafhankelijke, langdurige verlaging van de arteriële bloeddruk. Er is geen bewijs van hypotensie na de eerste dosis, van tachyfylaxie tijdens langdurige behandeling of van een rebound-hypertensie na het plots stopzetten van de behandeling.

Eenmaal daagse toediening van olmesartan medoxomil leidt tot een effectieve en gelijkmatige daling van de bloeddruk gedurende 24 uur. Een vergelijkbare daling van de bloeddruk wordt verkregen bij inname van dezelfde totale dagelijkse dosis in een of in twee innamen per dag.

Bij ononderbroken behandeling bereikt men, acht weken na het instellen van de behandeling, een maximale daling van de bloeddruk. Na twee weken behandeling kan men echter al een merkbaar effect op de daling van de bloeddruk vaststellen.

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

De 'Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention' (ROADMAP) studie bij 4.447 patiënten met diabetes type 2, normoalbuminurie en ten minste één bijkomende cardiovasculaire risicofactor, ging na of behandeling met olmesartan het ontstaan van microalbuminurie kon vertragen. Tijdens de mediane opvolgingsperiode van 3,2 jaar kregen de patiënten olmesartan of placebo samen met andere antihypertensiva, behalve ACE-remmers of angiotensinereceptorblokkers (ARB's).

Voor het primaire eindpunt kon de studie een significante risicovermindering aantonen wat betreft de tijd tot het ontstaan van microalbuminurie ten voordele van olmesartan. Na correctie voor 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 2.139) in de placebogroep ontwikkelden microalbuminurie.

Wat de secundaire eindpunten betreft, kwamen cardiovasculaire aandoeningen voor bij 96 patiënten (4,3%) die olmesartan kregen en bij 94 patiënten (4,2%) die placebo kregen. 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 beroerte (14 patiënten (0,6%) vs. 8 patiënten (0,4%)), niet-fataal myocardinfarct (17 patiënten (0,8%) vs. 26 patiënten (1,2%)) en niet-cardiovasculaire mortaliteit (11 patiënten (0,5%) vs. 12 patiënten (0,5%)). De algemene mortaliteit met olmesartan was numeriek verhoogd (26 patiënten (1,2%) vs. 15 patiënten (0,7%)), wat vooral het gevolg was van het hoger aantal fatale cardiovasculaire aandoeningen.

Het Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial (ORIENT) onderzoek bestudeerde 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 de patiënten olmesartan of placebo samen met andere antihypertensiva waaronder ACE-remmers.

Het primaire samengestelde eindpunt (tijd tot de eerste verdubbeling van serumcreatinine, terminale nierinsufficiëntie, overlijden door alle oorzaken) trad op bij 116 patiënten in de olmesartangroep (41,1%) en bij 129 patiënten in de placebogroep (45,4%) (HR 0,97 (95% BI 0,75-1,24);  $p = 0,791$ ). Het secundaire samengestelde cardiovasculaire eindpunt trad op bij 40 met olmesartan behandelde patiënten (14,2%) en bij 53 met placebo behandelde patiënten (18,7%). Dit samengestelde cardiovasculaire eindpunt omvatte cardiovasculair overlijden bij respectievelijk 10 (3,5%) patiënten die olmesartan kregen versus 3 (1,1%) patiënten die placebo kregen, algemene mortaliteit 19 (6,7%) versus 20 (7,0%), niet-fatale beroerte 8 (2,8%) versus 11 (3,9%) en niet-fataal myocardinfarct 3 (1,1%) versus 7 (2,5%).

Hydrochloorthiazide is een thiazidediureticum. Het mechanisme van het antihypertensieve effect van thiazidediuretica is niet volledig bekend. Thiazidediuretica beïnvloeden het renale tubulaire mechanisme van de reabsorptie van elektrolyten, waardoor op een directe wijze de excretie van natrium en chloride in ongeveer gelijke hoeveelheden wordt verhoogd. Door de diuretische werking van hydrochloorthiazide vermindert het plasmavolume, verhoogt de plasmarenine-activiteit en verhoogt de aldosteronsecretie. Daardoor stijgt het verlies aan kalium en bicarbonaat via de urine en daalt het serumkalium. De renine-aldosteronkoppeling wordt geregeld door angiotensine II. Het toevoegen van een angiotensine II-receptorantagonist neigt daardoor het kaliumverlies door thiazidediuretica om te keren. Met hydrochloorthiazide begint de diurese binnen 2 uur en treedt het maximale effect na ongeveer 4 uur op, terwijl de werking ongeveer 6 tot 12 uur aanhoudt.

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

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

In gepoolde placebogecontroleerde studies werd, na correctie van de placebowaarden, een systolische/diastolische bloeddrukdaling waargenomen van 12/7 mmHg en 16/9 mmHg na toediening van respectievelijk 20 mg/12,5 mg en 20 mg/25 mg olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide.

Wanneer aan patiënten bij wie de bloeddruk onvoldoende onder controle was met olmesartan medoxomil 20 mg monotherapie, 12,5 mg respectievelijk 25 mg hydrochloorthiazide werd gegeven, werd bij een 24-uur ambulante systolische/diastolische bloeddrukmeting een bijkomende bloeddrukdaling vastgesteld van 7/5 mmHg respectievelijk 12/7 mmHg in vergelijking met olmesartan medoxomil monotherapie. De gemiddelde additionele systolische/diastolische bloeddrukdalingen op het eind van het doseringinterval (“at trough”) in vergelijking met baseline waren respectievelijk 11/10 mmHg en 16/11 mmHg.

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

De vaste combinaties olmesartan medoxomil en hydrochloorthiazide 40 mg/12,5 mg en 40 mg/25 mg werden onderzocht in drie klinische studies waaraan 1.482 hypertensiepatiënten deelnamen.

Een dubbelblinde studie over essentiële hypertensie onderzocht de effectiviteit van olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide 40 mg/12,5 mg combinatietherapie versus olmesartan medoxomil monotherapie 40 mg, waarbij de gemiddelde diastolische bloeddruk in zittende houding als primaire effectiviteitsparameter werd gehanteerd. Na 8 weken behandeling was de systolische/diastolische bloeddruk gedaald met 31,9/18,9 mmHg in de combinatiegroep en met 26,5/15,8 mmHg in de monotherapiegroep ( $p < 0,0001$ ).

In een dubbelblinde, niet-gecontroleerde tweede fase van deze studie resulteerde een optitratie van de “non-responders” op olmesartan medoxomil monotherapie 40 mg naar olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide 40 mg/12,5 mg alsook van olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide 40 mg/12,5 mg naar olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide 40 mg/25 mg in een verdere relevante verlaging van de systolische/diastolische bloeddruk, waardoor aangetoond werd dat optitratie een klinisch belangrijke manier is om het onder controle brengen van de bloeddruk te verbeteren.

Een tweede dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie onderzocht de effectiviteit van het toevoegen van hydrochloorthiazide aan de behandeling van patiënten bij wie de bloeddruk na 8 weken therapie met olmesartan medoxomil 40 mg onvoldoende onder controle was. De patiënten vervolgden hun therapie met olmesartan medoxomil 40 mg of aan hun therapie werd hydrochloorthiazide 12,5 mg respectievelijk 25 mg toegevoegd voor een periode van 8 weken. Een vierde groep werd gerandomiseerd naar olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide 20 mg/12,5 mg.

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

Het statistisch significant verschil in de reductie van de systolische bloeddruk tussen patiënten die olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide 20 mg/12,5 mg kregen in vergelijking met patiënten die olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide 40 mg/12,5 mg kregen, bedroeg 2,6 mmHg en was in het voordeel van de hogere dosiscombinatie ( $p = 0,0255$ ). Het verschil in de reductie van de diastolische bloeddruk bedroeg 0,9 mmHg. Ambulante bloeddrukmetingen gebaseerd op de gemiddelde schommelingen tijdens een 24-uur meting overdag en tijdens de nacht van de diastolische en systolische bloeddruk bevestigden de conventioneel gemeten bloeddrukwaarden.

Een andere dubbelblinde, gerandomiseerde studie vergeleek de effectiviteit van combinatietherapie met olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide 20 mg/25 mg en olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide 40 mg/25 mg bij patiënten van wie de bloeddruk onvoldoende onder controle was na 8 weken behandelen met olmesartan medoxomil 40 mg.

Na 8 weken combinatietherapie was de systolische/diastolische bloeddruk significant gereduceerd in vergelijking met de baseline met 17,1/10,5 mmHg in de groep met olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide 20 mg/25 mg en 17,4/11,2 mmHg in de groep met olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide 40 mg/25 mg. Het verschil tussen beide behandelgroepen was niet statistisch significant wanneer de bloeddruk conventioneel gemeten werd. Dit kan verklaard worden door het gekende “flat-dose” respons effect bij angiotensine II-receptorantagonisten zoals olmesartan medoxomil.

Een klinisch belangrijk en statistisch significant verschil ten voordele van olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide 40 mg/25 mg in vergelijking met olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide 20 mg/25 mg werd vastgesteld tijdens een 24-uur ambulante meting overdag en tijdens de nacht van de diastolische en systolische bloeddruk.

Het bloeddrukverlagend effect van olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide was vergelijkbaar en onafhankelijk van de leeftijd, het geslacht of de diabetesstatus.

## 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 eindorgaanschade. VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.

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

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

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

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

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie en distributie

#### *Olmesartan medoxomil*

Olmesartan medoxomil is een prodrug. Onder invloed van esterasen in het intestinale slijmvlies en in de portale circulatie tijdens de absorptie ter hoogte van het maagdarmsstelsel, wordt het snel omgezet in een farmacologisch actieve metaboliet, olmesartan. In plasma of excreta zijn nooit intact olmesartan medoxomil of delen van olmesartan met intacte zijketens aangetroffen. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van olmesartan-tabletten was 25,6%.

De gemiddelde piekplasmaconcentratie ( $C_{\max}$ ) van olmesartan wordt ongeveer 2 uur na een orale toediening van olmesartan medoxomil bereikt en de toename van de plasmaconcentratie van olmesartan is ongeveer lineair met de verhoging van eenmalige orale doses tot ongeveer 80 mg.

Voeding heeft een minimaal effect op de biologische beschikbaarheid van olmesartan, zodat olmesartan medoxomil met of zonder voeding kan worden ingenomen.

Er werd geen enkel klinisch significant verschil waargenomen in de farmacokinetische eigenschappen van olmesartan naargelang het geslacht van de patiënten.

Olmesartan bindt sterk aan de plasma-eiwitten (99,7%). De kans op een interactie tussen olmesartan en andere gelijktijdig toegediende en sterk eiwitgebonden middelen, door een klinisch significante verdringing uit de eiwitbinding, is gering (zoals bevestigd wordt door de afwezigheid van klinisch significante interacties tussen olmesartan medoxomil en warfarine). De binding van olmesartan aan bloedcellen is verwaarloosbaar. Het gemiddelde distributievolume na intraveneuze toediening is laag (16-29 l).

#### *Hydrochloorthiazide*

De gemiddelde tijd om de maximale plasmaconcentratie van hydrochloorthiazide te bereiken bedroeg 1,5 tot 2 uur na orale inname van de combinatie van olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide. Hydrochloorthiazide is voor 68% gebonden aan de plasma-eiwitten en het schijnbaar distributievolume bedraagt 0,83 - 1,14 l/kg.

#### Biotransformatie en eliminatie

##### *Olmesartan medoxomil*

De totale plasmaklaring van olmesartan was doorgaans 1,3 l/u (variatiecoëfficiënt = 19%) en is relatief geringer dan de levercirculatie (ongeveer 90 l/u). Na een enkele orale dosis van <sup>14</sup>C-gemerkt olmesartan medoxomil werd 10-16% van de toegediende radioactiviteit via de urine geëlimineerd (het grootste gedeelte tijdens de 24 uur na toediening van de dosis), terwijl de rest van de gerecupereerde radioactiviteit met de faeces werd uitgescheiden. Op basis van een systemische beschikbaarheid van 25,6% kan berekend worden dat het geabsorbeerde olmesartan zowel langs de nieren (ongeveer 40%) als langs de lever en de gal (ongeveer 60%) wordt geëlimineerd. Alle teruggevonden radioactiviteit werd geïdentificeerd als zijnde olmesartan. Geen enkel ander significant metaboliet werd aangetoond. De enterohepatische cyclus van olmesartan is minimaal. Daar een groot gedeelte van olmesartan langs de gal wordt uitgescheiden, is het gebruik bij patiënten met galobstructie gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

De terminale eliminatiehalfwaardetijd van olmesartan na herhaalde orale toediening varieerde van 10 tot 15 uur. De steady state werd na de eerste paar toedieningen bereikt en er was geen verdere accumulatie na 14 dagen herhaalde toediening. De renale klaring was ongeveer 0,5-0,7 l/u en was dosisonafhankelijk.

##### *Hydrochloorthiazide*

Hydrochloorthiazide wordt niet gemetaboliseerd in het menselijk lichaam en wordt nagenoeg volledig als onveranderd actief product uitgescheiden in de urine. Minstens 60% van de orale dosis wordt binnen 48 uur onveranderd uitgescheiden. De renale klaring bedraagt ongeveer 250 – 300 ml/min. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van hydrochloorthiazide bedraagt 10-15 uur.

#### **Olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide**

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

#### Farmacokinetiek bij bijzondere populaties

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

Bij hypertensieve patiënten nam de AUC van olmesartan in steady state toe met ca. 35% bij bejaarde mensen (65-75 jaar) en met ca. 44% bij hoogbejaarde mensen ( $\geq 75$  jaar), vergeleken met de jongere leeftijdsgroep (zie rubriek 4.2).

Beperkte gegevens suggereren dat de systemische klaring van hydrochloorthiazide verminderd is bij zowel gezonde als hypertensieve bejaarde mensen in vergelijking met jonge, gezonde vrijwilligers.

#### *Nierinsufficiëntie*

Bij patiënten met nierinsufficiëntie nam de AUC van olmesartan bij steady state toe met 62%, 82% en 179% bij patiënten met respectievelijk lichte, matige en ernstige nierinsufficiëntie ten opzichte van gezonde personen uit de controlegroep (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.4).

De maximale dosis olmesartan medoxomil bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-60 ml/min) is 20 mg olmesartan medoxomil eenmaal per dag. Het gebruik van olmesartan medoxomil bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) wordt niet aangeraden.

De halfwaardetijd van hydrochloorthiazide is verlengd bij patiënten met nierinsufficiëntie.

#### *Gestoorde leverfunctie*

Na orale toediening van een enkele dosis waren de AUC-waarden van olmesartan 6% en 65% hoger bij patiënten met respectievelijk lichte en matige leverinsufficiëntie, ten opzichte van overeenstemmende gezonde controlepersonen. Twee uur na de inname was de niet-gebonden fractie olmesartan 0,26% bij gezonde personen, 0,34% bij personen met lichte leverinsufficiëntie en 0,41% bij personen met matige leverinsufficiëntie. Na herhaalde toediening waren de gemiddelde AUC-waarden van olmesartan opnieuw ongeveer 65% hoger bij patiënten met matige leverinsufficiëntie, ten opzichte van overeenstemmende gezonde controlepersonen. De gemiddelde  $C_{max}$ -waarden van olmesartan bij patiënten met leverinsufficiëntie en gezonde personen waren vergelijkbaar.

Bij patiënten met matige leverinsufficiëntie wordt een aanvangsdosis van 10 mg olmesartan medoxomil per dag aangeraden en mag de maximale dosis niet hoger zijn dan 20 mg per dag. Olmesartan medoxomil is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.4).

Leverinsufficiëntie beïnvloedt de farmacokinetiek van hydrochloorthiazide niet significant.

## Geneesmiddeleninteracties

### *Galzuurbindend middel colesevelam:*

Gelijktijdige toediening van 40 mg olmesartan medoxomil en 3.750 mg colesevelam hydrochloride aan gezonde personen leidde tot 28% reductie van de  $C_{max}$  en tot 39% reductie van de AUC van olmesartan. Het effect was minder uitgesproken, namelijk 4% en 15% reductie van respectievelijk de  $C_{max}$  en de AUC, wanneer olmesartan medoxomil 4 uur voor colesevelam hydrochloride werd toegediend. De eliminatiehalfwaardetijd van olmesartan werd gereduceerd met 50-52% onafhankelijk of dit samen of 4 uur voor colesevelam hydrochloride werd ingenomen (zie rubriek 4.5).

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De mogelijke toxiciteit van de combinatie olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide werd gedurende 6 maanden onderzocht in een herhaalde orale dosis toxiciteitsstudie bij honden en ratten.

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

Deze effecten werden ook waargenomen bij andere  $AT_1$ -receptorantagonisten en ACE-remmers. Ze lijken veroorzaakt te worden door de farmacologische werking van hoge doses olmesartan medoxomil, maar lijken geen klinische relevantie te hebben binnen de voor de mens aanbevolen therapeutische dosissen.

Genotoxiciteitsstudies die gebruik maken van de combinatie olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide alsook van beide afzonderlijke componenten, hebben geen klinisch relevante genotoxiciteit aangetoond.

De mogelijke carcinogeniciteit van de combinatie van olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide werd niet onderzocht, aangezien tijdens klinische studies voor geen van beide afzonderlijke componenten een carcinogeen vermogen aangetoond werd.

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

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### **Tabletkern**

Lactosemonohydraat

Microkristallijne cellulose

Crospovidon

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Magnesiumstearaat

### **Tabletmhulling**

Hypromellose  
Lactosemonohydraat  
Polyethyleenglycol  
Titaandioxide (E171)  
Geel ijzer (III)-oxide (E172)  
Rood ijzer (III)-oxide (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**

Olmesartan Plus HCT EG 40 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten:  
Blisterverpakkingen van oPA-Alu-PVC-vormfolie verzegeld met aluminiumfolie met 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 156, 168 filmomhulde tabletten.

Olmesartan Plus HCT EG 40 mg/25 mg filmomhulde tabletten:  
Blisterverpakkingen van oPA-Alu-PVC-vormfolie verzegeld met aluminiumfolie met 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 156, 168 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

EG (Eurogenerics) NV  
Heizel Esplanade b22  
1020 Brussel

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

Olmesartan Plus HCT EG 40 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten: BE501200  
Olmesartan Plus HCT EG 40 mg/25 mg filmomhulde tabletten: BE501217

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 september 2016  
Datum van de laatste verlenging: 30 januari 2021

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

Datum van herziening van de tekst: 12/2024

Datum van goedkeuring van de tekst: 02/2025