

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Co-Olmesartan Sandoz 20 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Co-Olmesartan Sandoz 20 mg/25 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Co-Olmesartan Sandoz 20 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten:
Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg olmesartanmedoxomil en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Co-Olmesartan Sandoz 20 mg/25 mg filmomhulde tabletten:
Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg olmesartanmedoxomil en 25 mg hydrochloorthiazide.

Hulpstoffen met bekend effect

Co-Olmesartan Sandoz 20 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten:
Elke filmomhulde tablet bevat 139,1 mg lactosemonohydraat.

Co-Olmesartan Sandoz 20 mg/25 mg filmomhulde tabletten:
Elke filmomhulde tablet bevat 298,2 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Co-Olmesartan Sandoz 20 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten:
Gele, filmomhulde, ronde, biconvexe tabletten bedrukt met '346' op de ene kant en 'L' op de andere kant.
Diameter: 8,6 mm

Co-Olmesartan Sandoz 20 mg/25 mg filmomhulde tabletten:
Gele, filmomhulde, ovale, biconvexe tabletten bedrukt met 'L400' op de ene kant en vlak aan de andere kant.
Afmetingen: 16 mm x 7,5 mm

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

Het combinatiepreparaat Co-Olmesartan Sandoz is geïndiceerd bij volwassen patiënten van wie de bloeddruk niet goed onder controle is met olmesartanmedoxomil alleen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Co-Olmesartan Sandoz is niet bedoeld voor gebruik als eerste behandeling maar voor gebruik bij patiënten van wie de bloeddruk niet goed onder controle is te brengen met 20 mg olmesartanmedoxomil afzonderlijk. Co-Olmesartan Sandoz wordt eenmaal daags toegediend, met of zonder voedsel.

Wanneer klinisch aangewezen, kan worden overwogen om direct van monotherapie met 20 mg olmesartanmedoxomil over te gaan op het combinatiepreparaat, waarbij er rekening mee wordt gehouden dat het antihypertensieve effect van olmesartanmedoxomil maximaal is rond 8 weken na de start van de behandeling (zie rubriek 5.1). Het is aan te bevelen om de dosis van een afzonderlijke component te titreren.

20 mg olmesartanmedoxomil/12,5 mg hydrochloorthiazide kan worden toegediend aan patiënten van wie de bloeddruk niet goed onder controle is te brengen met optimale monotherapie met 20 mg olmesartanmedoxomil alleen.

20 mg olmesartanmedoxomil/25 mg hydrochloorthiazide kan worden toegediend aan patiënten van wie de bloeddruk niet goed onder controle is te brengen met 20 mg olmesartanmedoxomil/12,5 mg hydrochloorthiazide.

Ouderen (65 jaar en ouder)

Bij ouderen wordt dezelfde dosis van het combinatiepreparaat aanbevolen als die bij volwassenen.

Nierinsufficiëntie

Bij gebruik van Co-Olmesartan Sandoz bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van 30 – 60 ml/min) is regelmatige controle van de nierfunctie aan te raden (zie rubriek 4.4). Co-Olmesartan Sandoz is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 4.3).

Leverinsufficiëntie

Co-Olmesartan Sandoz dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Bij patiënten met matige

leverinsufficiëntie is een initiële dosering van 10 mg olmesartanmedoxomil eenmaal daags aan te raden en de maximale dosering dient niet hoger te zijn dan 20 mg eenmaal daags. Het is aan te raden om bij patiënten met leverinsufficiëntie die worden behandeld met diuretica en/of andere antihypertensiva de bloeddruk en nierfunctie nauwkeurig te controleren. Er is geen ervaring met olmesartanmedoxomil bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Co-Olmesartan Sandoz dient niet te worden gebruikt bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3 en 5.2), cholestase en galwegobstructie (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Co-Olmesartan Sandoz bij kinderen en jongeren tot 18 jaar is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor andere sulfonamidederivaten (aangezien hydrochloorthiazide een geneesmiddel is dat van sulfonamide is afgeleid).
- Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min).
- Refractaire hypokaliëmie, hypercalciëmie, hyponatriëmie en symptomatische hyperuricemie.
- Ernstige leverinsufficiëntie, cholestase en aandoeningen met afsluiting van de galwegen.
- Het 2^{de} en 3^{de} trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Gelijktijdig gebruik van Co-Olmesartan Sandoz met aliskirenhoudende producten is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Intravasculaire volumedepletie

Bij patiënten met een tekort aan vocht en/of natrium door een krachtige diuretische behandeling, een natriumbepoort dieet of diarree of braken kan, met name na de eerste dosis, symptomatische hypotensie optreden. Deze situaties moeten worden gecorrigeerd voordat Co-Olmesartan Sandoz wordt toegediend.

Andere aandoeningen met stimulering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem

Bij patiënten bij wie de vaattonus en de nierfunctie hoofdzakelijk afhangen van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (bijv. patiënten met ernstig congestief hartfalen of een onderliggende nieraandoening, inclusief nierarteriestenose) kan bij behandeling met

geneesmiddelen die werken op dit systeem acute hypotensie, azotemie, oligurie of, zelden, acuut nierfalen optreden.

Tweevoudige blokkering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Er zijn aanwijzingen dat gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten of aliskiren gepaard gaat met een hoger risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen). Tweevoudige blokkering van het RAAS-systeem door middel van gecombineerd gebruik van ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom afgeraden (zie rubriek 4.5 en 5.1).

Als tweevoudige blokkering absoluut noodzakelijk wordt geacht, dient deze behandeling uitsluitend plaats te vinden onder specialistisch toezicht met frequente, zorgvuldige controle van de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk.

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

Renovasculaire hypertensie

Er is een hoger risico op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie wanneer patiënten met bilaterale nierarteriestenose of stenose van een nierarterie naar de enige functionerende nier worden behandeld met geneesmiddelen die werken op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem.

Nierinsufficiëntie en niertransplantatie

Co-Olmesartan Sandoz dient niet te worden gebruikt bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min) (zie rubriek 4.3). Bij patiënten met een lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring \geq 30 ml/min, <60 ml/min) hoeft de dosis niet te worden aangepast. Bij deze patiënten dient Co-Olmesartan Sandoz echter met voorzichtigheid te worden toegediend en het is aan te raden om regelmatig het kalium-, creatinine- en urinezuurgehalte in het serum te controleren. Bij patiënten met nierinsufficiëntie kan er bij gebruik van thiazidediuretica sneller azotemie optreden. Als blijkt dat de nierinsufficiëntie is toegenomen, is het noodzakelijk om de behandeling zorgvuldig opnieuw te beoordelen, waarbij ook in overweging wordt genomen om de diuretische behandeling te staken. Er is geen ervaring met gecombineerde toediening van olmesartanmedoxomil en hydrochloorthiazide bij patiënten met een recente niertransplantatie.

Leverinsufficiëntie

Er is nog geen ervaring met olmesartanmedoxomil bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Bovendien kunnen geringe wijzigingen in de vocht- en elektrolytenbalans tijdens behandeling met thiazidediuretica leiden tot een hepatisch coma bij patiënten met leverinsufficiëntie of een progressieve leveraandoening. Daarom dient voorzichtigheid te worden betracht bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2). Gebruik van Co-Olmesartan Sandoz bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, cholestase en galwegobstructie is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3 en 5.2).

Aorta- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Zoals bij andere vaatverwijders is bijzondere voorzichtigheid aangewezen bij patiënten met een aorta- of mitralisklepstenose of obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

Primair aldosteronisme

Patiënten met primair aldosteronisme zullen in het algemeen niet reageren op geneesmiddelen tegen hoge bloeddruk die werken door middel van remming van het renine-angiotensinesysteem. Daarom wordt gebruik van Co-Olmesartan Sandoz niet aangeraden bij deze patiënten.

Metabole en endocriene effecten

Behandeling met thiazidediuretica kan nadelig zijn voor de glucosetolerantie. Bij diabetespatiënten kan verandering van de dosis van insuline of orale hypoglykemische middelen nodig zijn (zie rubriek 4.5). Latente diabetes mellitus kan tijdens behandeling met thiazidediuretica manifest worden.

Verhoging van het cholesterol- en triglyceridengehalte zijn bekende bijwerkingen van behandeling met thiazidediuretica.

Behandeling met thiazidediuretica kan bij sommige patiënten leiden tot hyperuricemie of manifeste jicht.

Elektrolytenstoornissen

Zoals bij alle patiënten die worden behandeld met thiazidediuretica dienen op gezette tijden de elektrolyten te worden bepaald.

Thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen de vochtbalans verstoren of elektrolytenstoornissen veroorzaken (inclusief hypokaliëmie, hyponatriëmie en hypochloremische alkalose). Verschijnselen die wijzen op een verstoring van de vochtbalans of elektrolytenstoornissen zijn een droge mond, dorst, zwakte, lethargie, sufheid, rusteloosheid, spierpijn of spierkrampen, spiermoeheid, hypotensie, oligurie, tachycardie en gastro-intestinale stoornissen zoals misselijkheid of braken (zie rubriek 4.8).

Het risico van hypokaliëmie is het grootst bij patiënten met levercirrose, bij patiënten met een krachtige diurese, bij patiënten die met de voeding niet genoeg elektrolyten binnenkrijgen en bij patiënten die tegelijkertijd met corticosteroiden of ACTH worden behandeld (zie rubriek 4.5).

Daartegenover staat dat vanwege het antagonisme op het niveau van de angiotensine-II-receptor (AT₁) door middel van de olmesartanmedoxomilcomponent van Co-Olmesartan Sandoz hyperkaliëmie op kan treden, met name bij aanwezigheid van nierinsufficiëntie en/of hartfalen en diabetes mellitus. Het is aan te raden om het serumkalium bij patiënten die risico lopen goed te controleren. Er dient voorzichtigheid te worden betracht wanneer kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumhoudende zoutvervangers en andere geneesmiddelen die het kaliumgehalte in het serum kunnen verhogen (bijv. heparine) samen met Co-Olmesartan Sandoz worden toegediend (zie rubriek 4.5).

Er zijn geen gegevens die erop wijzen dat olmesartanmedoxomil door diuretica teweeggebrachte hyponatriëmie vermindert of voorkomt. Een chloridetekort is in het algemeen gering en vereist geen behandeling.

Thiazidediuretica kunnen de uitscheiding van calcium in de urine verminderen en een intermitterende en geringe verhoging van het serumcalcium veroorzaken bij afwezigheid van calciumstofwisselingsstoornissen. Hypercalciëmie kan wijzen op verborgen hyperparathyreoïdie. Behandeling met thiazidediuretica dient te worden gestaakt voorafgaand aan de uitvoering van testen voor de bijnierschilddrievleesfunctie.

Het is aangetoond thiazidediuretica de uitscheiding van magnesium in de urine kunnen verhogen, met als gevolg hypomagnesiëmie.

Bij oedemateuze patiënten kan bij warm weer verdunningshyponatriëmie optreden.

Lithium

Zoals bij andere geneesmiddelen waarin een angiotensine-II-receptorantagonist is gecombineerd met een thiazidediureticum is gelijktijdige toediening van Co-Olmesartan Sandoz en lithium niet aan te raden (zie rubriek 4.5).

“Spruwachtige” enteropathie

In zeer zeldzame gevallen is bij patiënten die worden behandeld met olmesartan enkele maanden tot jaren na de start van olmesartan melding gemaakt van chronische diarree met aanzienlijk gewichtsverlies, mogelijk veroorzaakt door een lokale vertraagde overgevoeligheidsreactie. Darmbiopsieën van patiënten wezen vaak op vlokatrofie. Als deze symptomen zich tijdens behandeling met olmesartan bij een patiënt ontwikkelen, 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 kamerhoekblok-glaucoom

Hydrochloorthiazide, een sulfonamide, kan een idiosyncratische reactie veroorzaken, die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, acute voorbijgaande myopie en acuut kamerhoekblok-glaucoom. Symptomen zijn onder meer acute verminderde gezichtsscherpte of oogpijn en deze treden meestal op binnen enkele uren tot weken na de opstart van het geneesmiddel. Onbehandeld acuut kamerhoekblok-glaucoom 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 a acuut kamerhoekblok-glaucoom kan een voorgeschiedenis van sulfonamide- of penicilline-allergie omvatten.

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 Co-Olmesartan Sandoz 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.

Etnische verschillen

Zoals bij alle andere angiotensine-II-receptorantagonisten is het bloeddrukverlagende effect van olmesartanmedoxomil wat minder bij zwarte patiënten dan bij niet-zwarte patiënten, mogelijk vanwege een hogere prevalentie van een lage plasmarenineactiviteit bij zwarte patiënten met hypertensie.

Dopingtest

Hydrochloorthiazide in dit geneesmiddel kan een positief analytisch resultaat in een dopingtest veroorzaken.

Zwangerschap

Tijdens de zwangerschap dient er geen behandeling met angiotensine-II-receptorantagonisten te worden gestart. Tenzij het van essentieel belang wordt geacht om behandeling met een angiotensine-II-receptorantagonist voort te zetten, dient er bij patiënten die van plan zijn om zwanger te worden over te worden gegaan op een andere behandeling met een veiligheidsprofiel dat zich verdraagt met gebruik tijdens de zwangerschap. Bij vaststelling van zwangerschap dient behandeling met een angiotensine-II-receptorantagonist onmiddellijk te worden gestaakt en, indien aangewezen, met een andere behandeling te worden begonnen (zie rubriek 4.3 en 4.6).

Overige

Bij uitgebreide atherosclerose, bij patiënten met een ischemische hartaandoening of een ischemische cerebrovasculaire aandoening, is er altijd een risico dat er bij een te sterke bloeddrukverlaging een myocardinfarct of beroerte optreedt.

Overgevoelighedsreacties op hydrochloorthiazide kunnen optreden bij patiënten met of zonder een voorgeschiedenis van allergie of bronchiaal astma, maar zijn wel waarschijnlijker bij patiënten met zo'n voorgeschiedenis.

Bij gebruik van thiazidediuretica is melding gemaakt van verergering of activering van systemische lupus erythematosus.

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

Mogelijke interacties in verband met zowel olmesartanmedoxomil en hydrochloorthiazide:
Gelijktijdig gebruik wordt afgeraden

Lithium

Er is melding gemaakt van reversibele verhoging van de concentratie van lithium in het serum bij gelijktijdige toediening van lithium met remmers van het angiotensine I converterend enzym (ACE-remmers) en, zelden, met angiotensine-II-receptorantagonisten. Bovendien verlagen thiazidediuretica de renale klaring van lithium, met als gevolg een hoger risico op lithiumintoxicatie. Daarom is gebruik van Co-Olmesartan Sandoz in combinatie met lithium niet aan te raden (zie rubriek 4.4). Als gebruik van het combinatiepreparaat noodzakelijk blijkt, is het aan te raden de concentratie van lithium in het serum zorgvuldig te controleren.

Bij gelijktijdig gebruik is voorzichtigheid geboden

Baclofen

Er kan versterking van het antihypertensieve effect optreden.

Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen:

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

Bij sommige patiënten bij wie de nierfunctie gevaar loopt (bijv. uitgedroogde patiënten of ouderen met een kwetsbare nierfunctie) kan gelijktijdige toediening van een angiotensine-II-receptorantagonist en een middel dat cyclo-oxygenase remt, resulteren in een verdere verslechtering van de nierfunctie, inclusief acuut nierfalen, die gewoonlijk reversibel is. Daarom is bij toediening van het combinatiepreparaat voorzichtigheid geboden, vooral bij ouderen. Patiënten dienen voldoende vocht te krijgen en controle van de nierfunctie na het starten van gelijktijdige behandeling en op gezette tijden daarna dient in aanmerking te worden genomen.

Met gelijktijdig gebruik dient rekening te worden gehouden

Amifostine

Er kan versterking van het antihypertensieve effect optreden.

Andere antihypertensiva:

Bij gelijktijdig gebruik van andere bloeddrukverlagende middelen met Co-Olmesartan Sandoz kan het bloeddrukverlagende effect worden versterkt.

Alcohol, barbituraten, slaapmiddelen of antidepressiva:

Orthostatische hypotensie kan worden versterkt.

Mogelijke interacties in verband met olmesartanmedoxomil:

Gelijktijdig gebruik wordt afgeraden

ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten of aliskiren

Uit gegevens van klinisch onderzoek is gebleken dat er bij tweevoudige blokkering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem door middel van gecombineerd gebruik van ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten of aliskiren meer bijwerkingen, zoals hypotensie, hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen), voorkomen dan bij één middel dat op dit systeem werkt (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.1).

Geneesmiddelen die van invloed zijn op het kaliumgehalte

Op grond van ervaring met gebruik van andere geneesmiddelen die werken op het renine-angiotensinesysteem kan gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangers met kalium of andere geneesmiddelen waarbij een verhoging van het kaliumgehalte in het serum kan optreden (bijv. heparine, ACE-remmers) leiden tot een verhoogd kaliumgehalte in het serum (zie rubriek 4.4). Als geneesmiddelen die van invloed zijn op het kaliumgehalte samen met Co-Olmesartan Sandoz moeten worden voorgeschreven, is het aan te raden het kaliumgehalte in het plasma te controleren.

Het galzuurbindende middel colesevelam

Gelijktijdige toediening van het galzuurbindende middel colesevelamhydrochloride verlaagt de biologische beschikbaarheid en maximale plasmaconcentratie van olmesartan en verkort de $t_{1/2}$. Dit geneesmiddelinteractie-effect was minder wanneer olmesartanmedoxomil minstens 4 uur voorafgaand aan colesevelamhydrochloride werd toegediend. Het dient te worden overwogen om olmesartanmedoxomil minstens 4 uur voorafgaand aan toediening van colesevelamhydrochloride toe te dienen (zie rubriek 5.2).

Verdere informatie

Na behandeling met een maagzuurneutraliserend middel (aluminium-magnesium-hydroxide) is een matige verlaging van de biologische beschikbaarheid van olmesartan waargenomen.

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

Gelijktijdige toediening van olmesartanmedoxomil met pravastatine had bij gezonde personen geen klinisch relevante effecten op de farmacokinetiek van beide stoffen.

Olmesartan had *in vitro* geen klinisch relevant remmend effect op de enzymen van het menselijke cytochroom-P450-systeem, d.w.z. op 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4, en had geen of een minimaal stimulerend effect op de activiteit van het cytochroom-P450-systeem bij ratten. Er zijn geen klinisch relevante interacties te verwachten tussen olmesartan en geneesmiddelen die door de bovengenoemde enzymen van het cytochroom-P450-systeem worden gemetaboliseerd.

Mogelijke interacties in verband met hydrochloorthiazide:

Gelijktijdig gebruik wordt afgeraden

Geneesmiddelen die van invloed zijn op het kaliumgehalte

Het kaliumverlagende effect van hydrochloorthiazide (zie rubriek 4.4) kan worden versterkt door gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen waarbij kaliumverlies en hypokaliëmie kan optreden (bijv. andere kaliuretische diuretica, laxemiddelen, corticosteroiden, ACTH, amfotericine, carbenoxolon, natrium-penicilline G of salicylzuurderivaten). Daarom is gelijktijdig gebruik van deze middelen af te raden.

Bij gelijktijdig gebruik is voorzichtigheid geboden

Calciumzouten

Thiazidediuretica kunnen door verminderde uitscheiding het calciumgehalte in het serum verhogen. Als er calciumsupplementen moeten worden voorgeschreven, dient het calciumgehalte in het serum te worden gecontroleerd en de calciumdosis te worden aangepast overeenkomstig de bevindingen.

Galzuurbindende harsen cholestyramine en colestipol

De absorptie van hydrochloorthiazide is verminderd bij aanwezigheid anionenuitwisselende harsen.

Digitalisglycosiden

Hypokaliëmie of hypomagnesiëmie vanwege thiazidediuretica kan hartritmestoornissen vanwege digitalisglycosiden in de hand werken.

Geneesmiddelen die gevoelig zijn voor afwijkingen van het serumkalium

Het is aan te raden om op gezette tijden het serumkalium te controleren en een ECG te maken wanneer Co-Olmesartan Sandoz wordt toegediend met geneesmiddelen die gevoelig zijn voor afwijkingen van het serumkalium (bijv. digitalisglycosiden en antiaritmica) en bij de volgende geneesmiddelen (inclusief sommige antiaritmica) waarbij torsade de pointes (ventriculaire tachycardie) kunnen optreden, hypokaliëmie is immers een predisponerende factor voor torsade de pointes (ventriculaire tachycardie):

- Klasse Ia antiaritmica (bijv. kinidine, hydrokinidine, disopyramide)
- Klasse III antiaritmica (bijv. amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide)
- Sommige antipsychotica (e.g. thioridazine, chloorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, cyamemazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, haloperidol, droperidol).
- Andere middelen (bijv. bepridil, cisapride, difemanilmetilsulfaat, erytromycine i.v., halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacine, terfenadine, vincamine i.v.).

Niet-depolariserende spierverslappers (bijv. tubocurarine)

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

Anticholinergische middelen (bijv. atropine, biperiden)

Deze middelen kunnen, vanwege de verminderde gastro-intestinale motiliteit en vertraagde maagontleding die ze teweegbrengen, de biologische beschikbaarheid van thiazidediuretica verhogen.

Geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes (orale middelen en insuline)

Behandeling met een thiazidediureticum kan van invloed zijn op de glucosetolerantie. Het kan nodig zijn om de dosis insuline of orale hypoglykemische middelen aan te passen (zie rubriek 4.4).

Metformine

Metformine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt vanwege het risico op lactaatacidose, die mogelijk wordt veroorzaakt door functioneel falen van de nieren in verband met hydrochloorthiazide.

Bètablokkers en diazoxide

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

Pressoraminen (bijv. noradrenaline)

Het effect van pressoraminen kan worden verminderd.

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

Het kan nodig zijn om de dosis van uricosurische geneesmiddelen aan te passen omdat hydrochloorthiazide het urinezuurgehalte in het serum kan verhogen. Een verhoging van de dosis van probenecide of sulfinpyrazon kan noodzakelijk zijn. Bij gelijktijdige toediening van een thiazidediureticum kan een groter aantal gevallen van overgevoeligheidsreacties op allopurinol optreden.

Amantadine

Thiazidediuretica kunnen het risico op bijwerkingen van amantadine verhogen.

Cytotoxische middelen (bijv. cyclofosfamide, methotrexaat)

Thiazidediuretica kunnen de uitscheiding van cytotoxische geneesmiddelen via de nieren verminderen en als zodanig beenmergsuppressie versterken.

Salicylaten

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

Methyldopa

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

Cyclosporine

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

Tetracyclinen

Gelijktijdige toediening van tetracyclinen en thiazidediuretica verhoogt het risico op een hoger ureumgehalte vanwege tetracycline. Deze interactie geldt waarschijnlijk niet voor doxycycline.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Gezien de effecten van de afzonderlijke componenten in dit combinatiepreparaat op de zwangerschap is gebruik van Co-Olmesartan Sandoz niet aan te raden tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Gebruik van Co-Olmesartan Sandoz is gecontra-indiceerd tijdens het 2^{de} en 3^{de} trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Olmesartanmedoxomil

Gebruik van angiotensine-II-receptorantagonisten is niet aan te raden tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Gebruik van angiotensine-II-receptorantagonisten is gecontra-indiceerd tijdens het 2^{de} en 3^{de} trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Epidemiologische gegevens over het risico van teratogeniteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap geven geen uitsluitel; een geringe verhoging van het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico met angiotensine-II-receptorantagonisten, kan er sprake zijn van een overeenkomstig risico voor deze categorie werkzame stoffen. Tenzij het van essentieel belang wordt geacht om behandeling met een angiotensine-II-receptorantagonist voort te zetten, dient er bij patiënten die van plan zijn om zwanger te worden over te worden gegaan op een andere behandeling met een veiligheidsprofiel dat zich verdraagt met gebruik tijdens de zwangerschap. Bij vaststelling van zwangerschap dient behandeling met een angiotensine-II-receptorantagonist onmiddellijk te worden gestaakt en, indien aangewezen, met een andere behandeling te worden begonnen.

Het is bekend dat blootstelling aan angiotensine-II-receptorantagonisten tijdens het 2^{de} en 3^{de} zwangerschapstrimester bij de mens leidt tot foetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, vertraagde ossificatie van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie). (Zie ook 5.3 “Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek”.)

Mocht er sprake zijn geweest van blootstelling aan een angiotensine-II-receptorantagonist vanaf het 2^{de} zwangerschapstrimester, dan is het aan te raden de nierfunctie en ossificatie van de schedel middels echoscopie te controleren.

Zuigelingen van wie de moeder is behandeld met een angiotensine-II-receptorantagonist dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op hypotensie (zie ook rubriek 4.3 en 4.4).

Hydrochloorthiazide

Er is beperkte ervaring met hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, met name tijdens het eerste trimester. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd.

Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op grond van het farmacologisch werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan gebruik van dit middel tijdens het 2^{de} en 3^{de} zwangerschapstrimester de bloedvoorziening van foetus en placenta in gevaar brengen en foetale en neonatale effecten zoals icterus, elektrolytenstoornissen en trombocytopenie veroorzaken.

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

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt bij zwangere vrouwen met essentiële hypertensie, behalve in zeldzame situaties waarin er geen andere bruikbare behandeling is.

Borstvoeding

Olmesartanmedoxomil

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van Co-Olmesartan Sandoz tijdens borstvoeding is gebruik van Co-Olmesartan Sandoz niet aan te raden tijdens borstvoeding en een andere behandeling met een veiligheidsprofiel dat zich beter verdraagt met gebruik tijdens borstvoeding verdient de voorkeur, met name bij het geven van borstvoeding aan een pasgeborene of premature pasgeborene.

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Thiazidediuretica in een hoge dosering waarbij een zeer krachtige diurese optreedt, kunnen de vorming van melk belemmeren.

Gebruik van Co-Olmesartan Sandoz tijdens borstvoeding is niet aan te raden. Als Co-Olmesartan Sandoz tijdens borstvoeding wordt gebruikt, moet de dosering zo laag mogelijk worden gehouden.

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

Co-Olmesartan Sandoz kan een geringe of matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij patiënten die worden behandeld met middelen tegen hoge bloeddruk treedt soms duizeligheid of vermoeidheid op, waardoor het reactievermogen verminderd kan zijn.

4.8 Bijwerkingen

De meest frequent gemelde bijwerkingen bij behandeling met olmesartanmedoxomil/hydrochloorthiazide zijn hoofdpijn (2,9%), duizeligheid (1,9%) en vermoeidheid (1,0%).

Hydrochloorthiazide kan volumedepletie veroorzaken of verergeren, wat kan leiden tot een elektrolytenstoornis (zie rubriek 4.4).

In klinische onderzoeken met betrekking tot 1155 patiënten die gedurende maximaal 21 maanden werden behandeld met het combinatiepreparaat olmesartanmedoxomil/hydrochloorthiazide in de dosering 20/12,5 mg of 20/25 mg en 466 patiënten die werden behandeld met placebo kwam het totale aantal bijwerkingen bij behandeling met het combinatiepreparaat olmesartanmedoxomil/hydrochloorthiazide overeen met dat bij behandeling met placebo. Het aantal gevallen waarin de behandeling werd gestaakt vanwege bijwerkingen kwam ook overeen bij behandeling met olmesartanmedoxomil/hydrochloorthiazide 20/12,5 mg - 20/25 mg (2%) en placebo (3%). Het totale aantal bijwerkingen bij behandeling met olmesartanmedoxomil/hydrochloorthiazide in vergelijking met placebo bleek niet te zijn gerelateerd aan de leeftijd (< 65 jaar t.o.v. ≥ 65 jaar), geslacht of ras, hoewel het aantal gevallen van duizeligheid iets hoger was bij patiënten ≥ 75 jaar.

Bovendien is in klinische onderzoeken de veiligheid van het combinatiepreparaat olmesartanmedoxomil/hydrochloorthiazide met een hoge dosering olmesartanmedoxomil onderzocht bij 3709 patiënten die werden behandeld met olmesartanmedoxomil in combinatie met hydrochloorthiazide in een dosering van 40 mg/12,5 mg en 40 mg/25 mg.

In de tabel hieronder ziet u een opsomming van de bijwerkingen van olmesartanmedoxomil/hydrochloorthiazide op basis van klinische onderzoeken, postmarketingveiligheidsonderzoek en spontane meldingen alsook de bijwerkingen van de afzonderlijke componenten olmesartanmedoxomil en hydrochloorthiazide op basis van het bekende veiligheidsprofiel van deze stoffen.

De volgende omschrijvingen zijn gebruikt voor de classificatie van het optreden van bijwerkingen: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaan- assen volgens gegevensbank MedDRA	Bijwerkingen	Frequentie		
		Olmesartan /HCT	Olmesartan	HCT
Infecties en parasitaire aandoeningen	Speekselklierontsteking			Zelden
Neoplasmata,	Niet-melanome			Niet bekend

benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)*			
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Aplastische anemie			Zelden
	Beenmergdepressie			Zelden
	Hemolytische anemie			Zelden
	Leukopenie			Zelden
	Neutropenie/agranulocytose			Zelden
	Trombocytopenie		Soms	Zelden
Immuunsysteemafwijkingen	Anafylactische reacties		Soms	Soms
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexia			Soms
	Glucosurie			Vaak
	Hypercalciëmie			Vaak
	Hypercholesterolemie	Soms		Zeer vaak
	Hyperglykemie			Vaak
	Hyperkaliëmie		Zelden	
	Hypertriglyceridemie	Soms	Vaak	Zeer vaak
	Hyperuricemie	Soms	Vaak	Zeer vaak
	Hypochloremie			Vaak
	Hypochloremische alkalose			Zeer zelden
	Hypokaliëmie			Vaak
	Hypomagnesiëmie			Vaak
	Hyponatriëmie			Vaak
	Hyperamylasemie			Vaak
Psychische aandoeningen	Apathie			Zelden
	Depressie			Zelden
	Rusteloosheid			Zelden
	Slaapstoornissen			Zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Verwardheidstoestand			Vaak
	Convulsies			Zelden
	Bewustzijnsstoornissen (zoals bewustzijnsverlies)	Zelden		
	Duizeligheid/licht gevoel in het hoofd	Vaak	Vaak	Vaak
	Hoofdpijn	Vaak	Vaak	Zelden
	Gebrek aan eetlust			Soms
	Paresthesie			Zelden
	Houdingsafhankelijke duizeligheid	Soms		
	Slaperigheid	Soms		

	Syncope	Soms		
Oogaandoeningen	Verminderde traanvorming			Zelden
	Tijdelijk wazig zien			Zelden
	Vergering van reeds bestaande bijziendheid			Soms
	Geel zien van voorwerpen			Zelden
	Acute myopie, acuut kamerhoekblok-glaucoom, <u>choroïdale effusie</u>			Niet bekend
Evenwichtsorganen ooraandoeningen	Draaiduizeligheid	Soms	Soms	Zelden
Hartaandoeningen	Angina pectoris		Soms	
	Hartritme stoornissen			Zelden
	Palpaties	Soms		
Bloedvataandoeningen	Embolie			Zelden
	Hypotensie	Soms	Zelden	
	Necrotiserende angiitis (vasculitis, cutane vasculitis)			Zelden
	Orthostatische hypotensie	Soms		Soms
	Trombose			Zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum aandoeningen	Bronchitis		Vaak	
	Hoest	Soms	Vaak	
	Dyspneu			Zelden
	Interstiële longontsteking			Zelden
	Faryngitis		Vaak	
	Longoedeem			Zelden
	Ademnood			Soms
	Rinitis		Vaak	
'Acute respiratory distress'-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)			Zeer zelden	
Maagdarmstelselaandoeningen	Buikpijn	Soms	Vaak	Vaak
	Constipatie			Vaak
	Diarree	Soms	Vaak	Vaak
	Dyspepsie	Soms	Vaak	
	Maagirritatie			Vaak
	Gastroenteritis		Vaak	
	Opgeblazen gevoel			Vaak
	Misselijkheid	Soms	Vaak	Vaak

	Pancreatitis			Zelden
	Paralytische ileus			Zeer zelden
	Braken	Soms	Soms	Vaak
	“Spruwachtige” enteropathie (zie rubriek 4.4)		Zeer zelden	
Lever- en galaandoeningen	Auto-immuunhepatitis**		Niet bekend	
	Acute cholecystitis			Zelden
	Geelzucht (intrahepatische cholestatische icterus)			Zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	Allergische dermatitis		Soms	
	Anafylactische huidreacties			Zelden
	Angioneurotisch oedeem	Zelden	Zelden	
	Lupus erythematosesachtige reacties van de huid			Zelden
	Eczeem	Soms		
	Erytheem			Soms
	Exantheem		Soms	
	Fotosensitiviteitsreacties			Soms
	Pruritus		Soms	Soms
	Purpura			Soms
	Huiduitslag	Soms	Soms	Soms
	Reactivatie cutane lupus erythematoses			Zelden
	Toxische epidermale necrolyse			Zelden
	Urticaria	Zelden	Soms	Soms
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Artralgie	Soms		
	Artritis		Vaak	
	Pijn in de rug	Soms	Vaak	
	Spierspasmen	Soms	Zelden	
	Spierzwakte			Zelden
	Myalgie	Soms	Soms	
	Pijn in de extremiteiten	Soms		
	Parese			Zelden
Skeletpijn		Vaak		
Nier- en urinewegaandoeningen	Acuut nierfalen	Zelden	Zelden	
	Hematurie	Soms	Vaak	
	Interstitiële nefritis			Zelden
	Nierinsufficiëntie		Zelden	
	Nierdisfunctie			Zelden
	Urineweginfectie		Vaak	

Voortplantings- telsel- en borstaandoenin- gen	Erectiele disfunctie	Soms		Soms
Algemene aandoeningen en toedieningspl aatsstoornisse n	Asthenie	Vaak	Soms	
	Pijn op de borst	Vaak	Vaak	
	Gezichtsoedeem		Soms	
	Vermoeidheid	Vaak	Vaak	
	Koorts			Zelden
	Griepachtige klachten		Vaak	
	Lethargie		Zelden	
	Malaise	Zelden	Soms	
	Pijn		Vaak	
	Perifeer oedeem	Vaak	Vaak	
	Zwakte	Soms		
	Onderzoeken	Verhoogd alanineaminotransfer ase	Soms	
Verhoogd aspartaataminotransfer ase		Soms		
Verhoogd calciumgehalte in het bloed		Soms		
Verhoogd creatininegehalte in bloed		Soms	Zelden	Vaak
Verhoogd creatinefosfokinasegehal te in het boed			Vaak	
Verhoogd bloedglucose		Soms		
Verlaagde hematocriet		Zelden		
Verlaagd hemoglobine		Zelden		
Verhoogd lipidengehalte in het bloed		Soms		
Verlaagd kaliumgehalte in het bloed		Soms		
Verhoogd kaliumgehalte in het bloed		Soms		
Verhoogd ureumgehalte in het bloed		Soms	Vaak	Vaak
Verhoogd bloedureumstikstof		Zelden		
Verhoogd urinezuurgehalte in het		Zelden		

	bloed			
	Verhoogd gamma-glutamyltransferase	Soms		
	Verhoogde leverenzymen		Vaak	

Er zijn individuele gevallen van rhabdomyolyse gemeld in associatie met een tijdelijke inname van angiotensine-II-receptorantagonisten.

* 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).

** 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.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de effecten of behandeling van overdosering van olmesartanmedoxomil/hydrochloorthiazide. De patiënt dient zorgvuldig te worden gecontroleerd met zo nodig symptomatische en ondersteunende behandeling. De behandeling hangt af van de tijd vanaf de inname en de ernst van de symptomen. Mogelijke maatregelen zijn opwekken van de braakreflex en/of maagspoeling. Actieve kool kan bruikbaar zijn bij de behandeling van overdosering. Serumelektrolyten en creatinine moeten frequent worden gecontroleerd. Bij hypotensie dient de patiënt in rugligging te worden gebracht en een tekort aan vocht en elektrolyten dient snel te worden aangevuld.

De meest waarschijnlijke verschijnselen van overdosering met olmesartanmedoxomil zijn hypotensie en tachycardie; er zou ook bradycardie kunnen optreden. Bij overdosering met hydrochloorthiazide kan een tekort aan elektrolyten (hypokaliëmie, hypochloremie) en dehydratie als gevolg van overmatige diurese optreden. De meest voorkomende klachten en verschijnselen van overdosering zijn misselijkheid en slaperigheid. Hypokaliëmie kan leiden tot spierspasmen en/of versterking van hartritmestoornissen bij gelijktijdig gebruik van digitalisglycosiden of bepaalde antiaritmische middelen.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: middelen die op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem werken, angiotensine-II-antagonisten met diuretica, ATC-code: C09DA08.

Werkingsmechanisme / farmacodynamische effecten

Co-Olmesartan Sandoz is een combinatie van een angiotensine-II-receptorantagonist, olmesartanmedoxomil, en een thiazidediureticum, hydrochloorthiazide. In combinatie hebben deze stoffen een additief antihypertensief effect, geven ze een sterkere bloeddrukverlaging dan een van de stoffen afzonderlijk.

Eenmaaldaagse toediening van olmesartanmedoxomil/hydrochloorthiazide geeft een effectieve en gelijkmatige verlaging van de bloeddruk tijdens het doseringsinterval van 24 uur.

Olmesartanmedoxomil is een oraal actieve, selectieve angiotensine-II-receptorantagonist (AT₁-receptor). 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, stimulering van de vorming en afgifte van aldosteron, stimulering van het hart en reabsorptie van natrium in de nieren. Olmesartan verhindert vasoconstrictie en aldosteronsecretie door angiotensine II door blokkering van de binding van het hormoon aan de AT₁-receptor in lichaamsweefsels, waaronder het gladde spierweefsel van de bloedvaten en het bijnierweefsel. De werking van olmesartan is onafhankelijk van de plaats van herkomst of de syntheseroute van angiotensine II. Vanwege de selectieve blokkering van de angiotensine-II-receptor (AT₁-receptor) door olmesartan neemt de concentratie van renine en angiotensine I en II in het plasma toe en de concentratie van aldosteron in het plasma iets af.

Bij hypertensie veroorzaakt olmesartanmedoxomil een dosisafhankelijke, langdurige daling van de arteriële bloeddruk. Er zijn geen gegevens die wijzen op eerstedosishypotensie, tachyfylixie bij langer durende behandeling of reboundhypertensie na abrupt staken van de behandeling.

Eenmaaldaagse toediening van olmesartanmedoxomil geeft een effectieve en gelijkmatige verlaging van de bloeddruk tijdens het doseringsinterval van 24 uur. De bloeddrukdaling bij eenmaaldaagse toediening kwam overeen met die bij tweemaaldaagse toediening bij dezelfde totale dagdosering.

Bij continue behandeling wordt de maximale verlaging van de bloeddruk bereikt tegen 8 weken na de start van de behandeling, hoewel een aanzienlijk deel van het bloeddrukverlagende effect al na 2 behandelingsweken optreedt.

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

In het ROADMAP-onderzoek (ROADMAP: Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention) is bij 4447 patiënten met diabetes type 2, normo-albuminurie en minstens één bijkomende cardiovasculaire risicofactor onderzocht of er bij behandeling met olmesartan later microalbuminurie optrad. De patiënten werden bij een mediane follow-upduur van 3,2 jaar behandeld met olmesartan of placebo, naast andere antihypertensiva, behalve ACE-remmers of ARB's.

Voor de primaire uitkomstmaat, tijd tot optreden van microalbuminurie, werd in het onderzoek een aanzienlijke risicovermindering ten gunste van olmesartan aangetoond. Na correctie op BD-verschillen was deze risicovermindering niet statistisch significant meer. Bij 8,2% (178 op 2160) van de patiënten in de olmesartangroep en 9,8% (210 op 2139) in de placebogroep ontwikkelde zich microalbuminurie.

Cardiovasculaire voorvallen, de secundaire uitkomstmaten, traden op bij 96 patiënten (4,3%) met olmesartan en bij 94 patiënten (4,2%) met placebo. Het aantal gevallen van cardiovasculair overlijden was hoger bij behandeling met olmesartan dan met placebo (15 patiënten (0,7%) tegenover 3 patiënten (0,1%)), niettegenstaande overeenkomstige aantallen voor niet-fatale beroerte (14 patiënten (0,6%) tegenover 8 patiënten (0,4%)), niet-fataal myocardinfarct (17 patiënten (0,8%) tegenover 26 patiënten (1,2%)) en niet-cardiovasculair overlijden (11 patiënten (0,5%) tegenover 12 patiënten (0,5%)). Het totaal aantal gevallen van overlijden bij olmesartan was hoger dan bij placebo (26 patiënten (1,2%) tegenover 15 patiënten (0,7%)), waaraan hoofdzakelijk het grotere aantal fatale cardiovasculaire voorvallen ten grondslag lag.

In het ORIENT-onderzoek (ORIENT: Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial) is bij 577 gerandomiseerde Japanse en Chinese patiënten met diabetes type 2 en manifeste nefropathie onderzoek gedaan naar de effecten van olmesartan op de renale en cardiovasculaire uitkomsten. De patiënten werden bij een mediane follow-upduur van 3,1 jaar behandeld met olmesartan of placebo, naast andere antihypertensiva, inclusief ACE-remmers.

De voorvallen van de primaire samengestelde uitkomstmaat (tijd tot het eerste voorval van verdubbeling van het serumcreatinine, terminale nierinsufficiëntie, overlijden ongeacht de oorzaak) traden op bij 116 patiënten in de olmesartangroep (41,1%) en 129 patiënten in de placebogroep (45,4%) (HR=0,97 (95% BI 0,75 tot 1,24); p=0,791). De voorvallen van de secundaire samengestelde cardiovasculaire uitkomstmaat traden op bij 40 met olmesartan behandelde patiënten (14,2%) en 53 met placebo behandelde patiënten (18,7%). Deze samengestelde cardiovasculaire uitkomstmaat betrof respectievelijk cardiovasculair overlijden bij 10 (3,5%) patiënten met olmesartan tegenover 3 (1,1%) patiënten met placebo (totaal aantal gevallen van overlijden 19 (6,7%) tegenover 20 (7,0%)), niet-fatale beroerte 8 (2,8%) tegenover 11 (3,9%) en niet-fataal myocardinfarct 3 (1,1%) tegenover 7 (2,5%).

Hydrochloorthiazide is een thiazidediureticum. Het mechanisme van het antihypertensieve effect van thiazidediuretica is niet volledig bekend. Thiazidediuretica zijn van invloed op de mechanismen van de niertubuli voor reabsorptie van elektrolyten, waarbij natrium en chloride in ongeveer gelijke hoeveelheden rechtstreeks in verhoogde mate worden uitgescheiden. Door de diuretische werking van hydrochloorthiazide neemt het plasmavolume af, neemt de plasmarenineactiviteit toe en wordt de aldosteronsecretie verhoogd, met als gevolg en verhoogde uitscheiding van kalium in de urine en verlies van bicarbonaat en een daling van

het kalium in het serum. De interactie tussen renine en aldosteron komt tot stand via angiotensine II en gelijktijdige toediening van een angiotensine-II-receptorantagonist zal het kaliumverlies bij thiazidediuretica derhalve tegengaan. Bij hydrochloorthiazide begint de diuretische werking ongeveer 2 uur na toediening met een maximaal effect na ongeveer 4 uur, terwijl de werking ongeveer 6-12 uur aanhoudt.

In epidemiologisch onderzoek is aangetoond dat langdurige monotherapie met hydrochloorthiazide het risico van cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit verlaagt.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Bij het combinatiepreparaat olmesartanmedoxomil/hydrochloorthiazide treedt een additieve verlaging van de bloeddruk op die in het algemeen groter wordt bij verhoging van de dosis van elke component. In samengevoegde placebogecontroleerde onderzoeken gaf toediening van het combinatiepreparaat olmesartanmedoxomil/hydrochloorthiazide 20/12,5 mg en 20/25 mg bij de dalconcentratie een gemiddelde op placebowerking gecorrigeerde systolische/diastolische bloeddrukverlaging van respectievelijk 12/7 mmHg en 16/9 mmHg. Leeftijd en geslacht hadden geen klinisch relevant effect op de respons op de behandeling met het combinatiepreparaat olmesartanmedoxomil/hydrochloorthiazide.

Toediening van 12,5 mg en 25 mg hydrochloorthiazide bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle was te brengen met monotherapie met olmesartanmedoxomil 20 mg gaf, in vergelijking met de uitgangswaarde bij monotherapie met olmesartanmedoxomil 20 mg, op basis van de gegevens uit ambulante bloeddrukmonitoring, een additieve verlaging van de 24-uurs systolische/diastolische bloeddruk van respectievelijk 7/5 mmHg en 12/7 mmHg. De additieve verlaging van de gemiddelde systolische/diastolische bloeddruk bij de dalconcentratie was, in vergelijking met de uitgangswaarde, bij conventionele meting respectievelijk 11/10 mmHg en 16/11 mmHg.

De effectiviteit van het combinatiepreparaat olmesartanmedoxomil/hydrochloorthiazide bleef bij landurige behandeling (één jaar) op hetzelfde peil. Staken van de behandeling met olmesartanmedoxomil, met of zonder gelijktijdige behandeling met hydrochloorthiazide, had geen reboundhypertensie tot gevolg.

De effecten van het combinatiepreparaat olmesartanmedoxomil/hydrochloorthiazide op de mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit zijn momenteel niet bekend.

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

Overige informatie:

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

ONTARGET was een onderzoek dat is uitgevoerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van hart-en vaatziekte of cerebrovasculair lijden of diabetes mellitus type 2 met gegevens die wezen op eindorgaanschade. VA NEPHRON-D was een onderzoek bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.

Er is in deze onderzoeken geen significant gunstig effect op renale en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit aangetoond, terwijl er in vergelijking met monotherapie sprake was van een hoger risico op hyperkaliëmie, acuut nierfalen en/of hypotensie. Deze resultaten zijn ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine-II-receptorantagonisten, gezien de overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een onderzoek dat was opgezet om het voordeel te onderzoeken van toevoeging van aliskiren aan een standaardbehandeling met een ACE-remmer of angiotensine-II-receptorantagonist bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronische nierinsufficiëntie of hart- en vaatziekte of beide. Het onderzoek werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op bijwerkingen. Het aantal gevallen van zowel cardiovasculair overlijden als beroerte was hoger in de aliskirengroep dan in de placebogroep en van belang zijnde bijwerkingen en ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en nierdisfunctie) werden vaker gemeld in de aliskirengroep dan in de placebogroep.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

Olmesartanmedoxomil

Olmesartanmedoxomil is een prodrug. Het wordt tijdens de absorptie uit het maagdarmkanaal door esterases in het darmslijmvlies en het portale bloed snel omgezet in de farmacologisch actieve metaboliet olmesartan. Er zijn in het plasma of in uitscheidingsproducten geen intacte olmesartanmedoxomilmoleculen of intacte exemplaren van de afgesplitste medoxomilgroep gevonden. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van olmesartan uit een tabletformulering was 25,6%.

De maximale plasmaconcentratie (C_{max}) van olmesartan wordt 2 uur na orale toediening als olmesartanmedoxomil bereikt en de plasmaconcentratie van olmesartan neemt vrijwel lineair toe met oplopende enkelvoudige orale doseringen tot ongeveer 80 mg.

Voedsel had vrijwel geen effect op de biologische beschikbaarheid van olmesartan en olmesartanmedoxomil kan daarom met en zonder voedsel worden toegediend.

Er zijn met betrekking tot de farmacokinetiek van olmesartan geen klinisch relevante verschillen tussen mannen en vrouwen waargenomen.

Olmesartan heeft een zeer hoge plasma-eiwitbinding (99,7%) maar er is slechts een kleine kans op een klinisch relevante verdringing uit de plasma-eiwitbinding door andere tegelijkertijd toegediende stoffen met een zeer hoge plasma-eiwitbinding (wat is bevestigd door afwezigheid van klinisch significante interactie tussen olmesartanmedoxomil en warfarine). De binding van olmesartan aan bloedcellen is verwaarloosbaar. Het gemiddelde verdelingsvolume na intraveneuze toediening is klein (16 – 29 l).

Hydrochloorthiazide

Na orale toediening van olmesartanmedoxomil en hydrochloorthiazide als combinatiepreparaat is de mediane tijd tot de maximale concentratie van hydrochloorthiazide 1,5 tot 2 uur. Hydrochloorthiazide heeft een plasma-eiwitbinding van 68% en het schijnbare verdelingsvolume is 0,83 – 1,14 l/kg.

Biotransformatie en eliminatie

Olmesartanmedoxomil

De totale plasmaklaring van olmesartan was gewoonlijk 1,3 l/uur (VC van 19%) en was relatief langzaam in vergelijking met de bloeddorstrooming van de lever (ong. 90 l/uur). Na een enkelvoudige orale dosis van met ¹⁴C gemerkt olmesartanmedoxomil werd 10 - 16% van de toegediende hoeveelheid radioactiviteit in de urine uitgescheiden (het overgrote deel binnen 24 na toediening van de dosis) en de rest van de teruggevonden radioactiviteit werd in de ontlasting uitgescheiden. Op grond van de biologische beschikbaarheid van 25,6% kan dan worden berekend dat het geabsorbeerde olmesartan wordt geklaard door zowel uitscheiding via de nieren (ong. 40%) als uitscheiding via het hepatobiliaire systeem (ong. 60%). Alle teruggevonden radioactiviteit was te herleiden tot olmesartan. Er werd geen andere metaboliet in een significante hoeveelheid gevonden. Olmesartan doorloopt in minimale mate de enterohepatische kringloop. Aangezien een groot deel van olmesartan via de gal wordt uitgescheiden, is gebruik bij patiënten met galwegobstructie gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Na meervoudige orale toediening lag de terminale halfwaardetijd van olmesartan tussen de 10 en 15 uur. Na enkele doses werd de plateaufase bereikt en na 14 dagen van herhaalde toediening bleek er geen sprake te zijn van verdere ophoping. De renale klaring was ongeveer 0,5 – 0,7 l/uur en was onafhankelijk van de dosis.

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide wordt bij de mens niet gemetaboliseerd en wordt bijna volledig onveranderd als werkzame stof in de urine uitgescheiden. Ongeveer 60% van de orale dosis wordt binnen 48 uur geëlimineerd als onveranderde werkzame stof. De renale klaring is ongeveer 250 – 300 ml/min.

De terminale halfwaardetijd van hydrochloorthiazide is 10 – 15 uur.

Olmesartanmedoxomil/hydrochloorthiazide

De biologische beschikbaarheid van hydrochloorthiazide daalt bij gelijktijdige toediening van olmesartanmedoxomil met ongeveer 20%, maar deze matige daling is niet van klinisch belang. Gelijktijdige toediening van hydrochloorthiazide is niet van invloed op de farmacokinetiek van olmesartan.

Farmacokinetiek bij speciale patiëntengroepen

Ouderen (65 jaar en ouder)

In vergelijking met de groep van jongere patiënten met hoge bloeddruk was de AUC-waarde voor olmesartan in de plateaufase bij ouderen (65 – 75 jaar) met hoge bloeddruk verhoogd met ongeveer 35% en bij hoogbejaarden (≥ 75 jaar) met hoge bloeddruk met ongeveer 44% (zie rubriek 4.2).

Beperkte gegevens wijzen erop dat in vergelijking met jonge gezonde vrijwilligers de systemische klaring bij zowel gezonde ouderen als ouderen met hoge bloeddruk lager is.

Nierinsufficiëntie

In vergelijking met gezonde controlepersonen was de AUC-waarde voor olmesartan in de plateaufase verhoogd met 62%, 82% en 179% bij patiënten met respectievelijk milde, matige en ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2 en 4.4).

De halfwaardetijd van hydrochloorthiazide is verlengd bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

Na enkelvoudige orale toediening waren de AUC-waarden voor olmesartan bij patiënten met milde en matige leverinsufficiëntie respectievelijk 6% en 65% hoger dan bij de corresponderende vergelijkbare gezonde controlepersonen. De ongebonden fractie van olmesartan was 2 uur na toediening bij gezonde personen, bij patiënten met milde leverinsufficiëntie en bij patiënten met matige leverinsufficiëntie respectievelijk 0,26%, 0,34% en 0,41%. Na herhaalde toediening bij patiënten met matige leverinsufficiëntie was de gemiddelde AUC-waarde wederom ongeveer 65% hoger dan bij vergelijkbare gezonde controlepersonen. De gemiddelde C_{max} -waarde voor olmesartan kwam bij patiënten met leverinsufficiëntie overeen met die bij gezonde personen. Olmesartanmedoxomil is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Leverinsufficiëntie is niet in belangrijke mate van invloed op de farmacokinetiek van hydrochloorthiazide.

Interacties met de werkzame stof

Het galzuurbindende middel colesevelam:

Bij gelijktijdige toediening van 40 mg olmesartanmedoxomil en 3750 mg colesevelamhydrochloride bij gezonde personen daalde de C_{max} -waarde van olmesartan met 28% en de AUC-waarde met 39%. Bij toediening van olmesartanmedoxomil 4 uur voorafgaand aan toediening van colesevelamhydrochloride bleken deze effecten geringer: een daling van de C_{max} -waarde en AUC-waarde van respectievelijk 4% en 15%. De eliminatiehalfwaardetijd van olmesartan nam af met 50 – 52%, ongeacht of olmesartan gelijktijdig of 4 uur voorafgaand aan colesevelamhydrochloride werd toegediend (zie rubriek 4.5).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De toxiciteit van het combinatiepreparaat olmesartanmedoxomil/hydrochloorthiazide werd bij ratten en honden geëvalueerd in onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde orale toediening gedurende tot zes maanden.

Net als voor elk van de afzonderlijke stoffen en andere geneesmiddelen in deze categorie, was voor het combinatiepreparaat de nier het orgaan waarop het toxicologisch onderzoek zich met name richtte. Het combinatiepreparaat olmesartanmedoxomil/hydrochloorthiazide bracht veranderingen in de nierfunctie teweeg (verhoogd serumureumstikstof en serumcreatinine). Hoge doses veroorzaakte in de nieren van ratten en honden degeneratie en regeneratie van niertubuli, waarschijnlijk via een verandering in de bloeddorstrooming van de nieren (verminderde perfusie van de nieren als gevolg van hypotensie, met hypoxie van de niertubuli en degeneratie van tubuluscellen). Daarnaast veroorzaakte het combinatiepreparaat olmesartanmedoxomil/hydrochloorthiazide een daling van de parameters voor rode bloedcellen (aantal erythrocyten, hemoglobine en hematocriet) en bij ratten een afname van het gewicht van het hart.

Deze effecten zijn ook waargenomen met betrekking tot andere AT1-receptorantagonisten en bij ACE-remmers en ze lijken teweeggebracht te worden door de farmacologische werking van hoge doses olmesartanmedoxomil en lijken niet relevant te zijn voor mensen bij de aanbevolen therapeutische doseringen.

In onderzoek naar genotoxiciteit met zowel olmesartanmedoxomil in combinatie met hydrochloorthiazide als deze componenten afzonderlijk zijn geen aanwijzingen gevonden voor een klinisch relevante genotoxische werking.

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

Er waren geen aanwijzingen voor teratogeniteit bij muizen en ratten die werden behandeld met combinatiepreparaten van olmesartanmedoxomil en hydrochloorthiazide. Bij behandeling van ratten met combinatiepreparaten van olmesartanmedoxomil en hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, werd, zoals verwacht bij deze categorie geneesmiddelen, foetotoxiciteit waargenomen, hetgeen was af te lezen uit een aanzienlijk lager gewicht van de foetussen (zie rubriek 4.3 en 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Laag gesubstitueerd hydroxypropylcellulose
Hydroxypropylcellulose
Magnesiumstearaat

Tabletomhulling:

Polyethyleenglycol
Hydroxypropylmethylcellulose
Titaandioxide (E171)
IJzeroxide, geel (E172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Co-Olmesartan Sandoz is verpakt in de volgende verpakkingsgrootten:

Alu//Alu blisterverpakking: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90 en 98 filmomhulde tabletten

PVC/PVDC//Alu blisterverpakking: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90 en 98 filmomhulde tabletten

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

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

Co-Olmesartan Sandoz 20 mg/12,5 mg:
BE494311 (Al/Al)
BE494320 (PVC/PVDC/Al)
Co-Olmesartan Sandoz 20 mg/25 mg:
BE494337 (Al/Al)
BE494346 (PVC/PVDC/Al)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31/03/2016
Datum van laatste verlenging: 09/11/2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 05/2024