

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Olmesartan/Amlodipine AB 20 mg/5 mg filmomhulde tabletten
Olmesartan/Amlodipine AB 40 mg/5 mg filmomhulde tabletten
Olmesartan/Amlodipine AB 40 mg/10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Olmesartan/Amlodipine AB 20 mg/5 mg filmomhulde tabletten

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

Olmesartan/Amlodipine AB 40 mg/5 mg filmomhulde tabletten

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

Olmesartan/Amlodipine AB 40 mg/10 mg filmomhulde tabletten

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

Hulpstof met bekend effect: Lactose

Elke 20 mg/5 mg filmomhulde tablet bevat 3 mg lactose.

Elke 40 mg/5 mg filmomhulde tablet bevat 6 mg lactose.

Elke 40 mg/10 mg filmomhulde tablet bevat 6 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Olmesartan/Amlodipine AB 20 mg/5 mg filmomhulde tabletten

Witte tot gebroken witte, ronde (diameter 6,1 mm), biconvexe, filmomhulde tabletten, met de inscriptie 'K' op de ene zijde en '27' op de andere zijde.

Olmesartan/Amlodipine AB 40 mg/5 mg filmomhulde tabletten

Crèmekleurige, ronde (diameter 8,1 mm), biconvexe, filmomhulde tabletten, met de inscriptie 'K' op de ene zijde en '28' op de andere zijde.

Olmesartan/Amlodipine AB 40 mg/10 mg filmomhulde tabletten

Witte tot gebroken witte, ronde (diameter 8,1 mm), biconvexe, filmomhulde tabletten, met de inscriptie 'M' op de zijde met breukstreep en '29' op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

Olmesartan/Amlodipine AB is geïndiceerd voor gebruik bij volwassen patiënten van wie de bloeddruk niet voldoende onder controle kan worden gehouden met olmesartanmedoxomil of amlodipine als monotherapie (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dosering van Olmesartan/Amlodipine AB is 1 tablet per dag.

Olmesartan/Amlodipine AB 20 mg/5 mg kan worden toegediend aan patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle kan worden gehouden met behulp van 20 mg olmesartanmedoxomil of 5 mg amlodipine als monotherapie.

Olmesartan/Amlodipine AB 40 mg/5 mg kan worden toegediend aan patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle kan worden gehouden met Olmesartan/Amlodipine AB 20 mg/5 mg.

Olmesartan/Amlodipine AB 40 mg/10 mg kan worden toegediend aan patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle kan worden gehouden met behulp van Olmesartan/Amlodipine AB 40mg/5 mg.

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

Gemakkelijkheidshalve kunnen patiënten die olmesartanmedoxomil en amlodipine als aparte tabletten krijgen worden overgezet op Olmesartan/Amlodipine AB -tabletten die dezelfde dosis van deze twee componenten bevatten.

Olmesartan/Amlodipine AB kan al of niet met voedsel worden ingenomen.

Ouderen (65 jaar of ouder)

De aanbevolen dosis moet doorgaans niet aangepast worden bij ouderen, maar het verhogen van de dosering moet met voorzichtigheid gebeuren (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Als het nodig is om de dagdosis op te voeren tot het maximum van 40 mg olmesartanmedoxomil per dag, moet de bloeddruk nauwkeurig opgevolgd worden.

Nierfunctiestoornissen

De maximale dosis van olmesartanmedoxomil bij patiënten met een geringe tot matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring van 20 – 60 ml/min) is eenmaal daags 20 mg olmesartanmedoxomil, gezien de beperkte ervaring met hogere doseringen bij dergelijke patiënten. Het gebruik van olmesartanmedoxomil/amlodipine bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring <20 ml/min) wordt niet aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis wordt aanbevolen om regelmatig de concentraties van kalium en creatinine te controleren.

Leverfunctiestoornissen

Olmesartanmedoxomil/amlodipine moet voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met geringe tot matige leverfunctiestoornissen (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis wordt aanbevolen te beginnen met eenmaal daags 10 mg olmesartanmedoxomil en bedraagt de maximale dosis eenmaal daags 20 mg. Het wordt geadviseerd om bij patiënten met leverfunctiestoornissen die reeds diuretica en/of andere antihypertensiva gebruiken de bloeddruk en de nierfunctie nauwkeurig in de gaten te houden. Er is geen ervaring met het gebruik van olmesartanmedoxomil bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen.

Zoals geldt voor alle calciumantagonisten is de halfwaardetijd van amlodipine verlengd bij patiënten met een verminderde leverfunctie, en er is geen aanbevolen dosering vastgesteld. Olmesartanmedoxomil/amlodipine moet bij dergelijke patiënten daarom voorzichtig worden toegediend. De farmacokinetiek van amlodipine is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. Bij patiënten met een leverfunctiestoornis moet de amlodipinetherapie steeds met de laagste dosis opgestart worden en kan daarna de dosis langzaam verhoogd worden. Het gebruik van olmesartanmedoxomil/amlodipine bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en de werkzaamheid van olmesartanmedoxomil/amlodipine bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet aangetoond. Er zijn hierover geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening:

De tablet moet worden doorgeslikt met een voldoende hoeveelheid vloeistof (bijv. een 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, voor derivaten van dihydropyridine of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Ernstige leverfunctiestoornis en galwegobstructie (zie rubriek 5.2).
- Het gelijktijdig gebruik van olmesartanmedoxomil/amlodipine met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Omdat het amlodipine bevat, is olmesartanmedoxomil/amlodipine ook gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- ernstige hypotensie
- shock (waaronder cardiogene shock)
- obstructie van het uitstroomkanaal van het linkerventrikel (bijv. ernstige aortastenose)
- hemodynamisch onstabiel hartfalen na acuut myocardinfarct

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met hypovolemie of natriumdepletie:

Symptomatische hypotensie kan ontstaan bij patiënten met een tekort aan circulerend volume en/of aan natrium ten gevolge van een doorgedreven diurese met diuretica, een zoutbeperkt dieet, diarree of braken, voornamelijk na toediening van de eerste dosis. Aanbevolen wordt deze situatie te corrigeren alvorens olmesartanmedoxomil/amlodipine toe te dienen of om de patiënt bij het begin van de behandeling onder strikt medisch toezicht te houden.

Andere aandoeningen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem stimuleren:

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

Renovasculaire hypertensie:

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

Nierfunctiestoornissen en niertransplantatie:

Als olmesartanmedoxomil/amlodipine wordt gebruikt bij patiënten met een verminderde nierfunctie wordt aanbevolen om periodiek de serumconcentratie van kalium en creatinine te controleren. Het gebruik van olmesartanmedoxomil/amlodipine wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring <20 ml/min) (zie rubrieken 4.2, 5.2). Er is geen ervaring met het gebruik van olmesartanmedoxomil /amlodipine bij patiënten die onlangs een niertransplantatie hebben ondergaan of bij patiënten met eindstadium nierfalen (d.w.z. creatinineklaring <12 ml/min).

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS):

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1). Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk frequent worden gecontroleerd. ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden gebruikt door patiënten met diabetische nefropathie.

Intestinaal angio-oedeem

Intestinaal angio-oedeem is gemeld bij patiënten die werden behandeld met angiotensine II-receptorantagonisten [waaronder olmesartan medoxomil] (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 medoxomil worden gestaakt en moet gepaste monitoring plaatsvinden tot de symptomen volledig zijn verdwenen.

Leverfunctiestoornissen:

Patiënten met een leverfunctiestoornis hebben een verhoogde blootstelling aan amlodipine en olmesartanmedoxomil (zie rubriek 5.2). De toediening van olmesartanmedoxomil/amlodipine aan patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis moet voorzichtig plaatsvinden. Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis mag de dosis olmesartanmedoxomil niet hoger zijn dan 20 mg (zie rubriek 4.2). Bij patiënten met een leverfunctiestoornis moet met de laagst mogelijke dosis amlodipine aangevangen worden. Voorzichtigheid is geboden zowel tijdens de aanvang van de therapie als bij verhoging van de dosis. Gebruik van olmesartanmedoxomil/amlodipine bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Hyperkaliëmie:

Zoals met andere angiotensine II-receptorantagonisten en ACE-remmers kan tijdens de behandeling hyperkaliëmie ontstaan, vooral in geval van nierfunctiestoornissen en/of hartfalen (zie rubriek 4.5). Aanbevolen wordt de concentratie van kalium in het serum bij patiënten met een verhoogd risico goed op te volgen. Gelijktijdig gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica, zoutvervangers die kalium bevatten en andere geneesmiddelen die kunnen leiden tot een toename van de kaliumconcentratie (heparine etc.), dient met de nodige voorzichtigheid te gebeuren en de kaliumconcentratie dient frequent gecontroleerd te worden.

Lithium:

Zoals bij andere angiotensine II-receptorantagonisten wordt het gelijktijdige gebruik van olmesartanmedoxomil/amlodipine en lithium niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Stenose van de aorta- of de mitralisklep; obstructieve hypertrofische cardiomyopathie:

Vanwege het amlodipinebestanddeel in Olmesartan/Amlodipine AB is, net zoals met alle andere vaatverwijdende middelen, bijzondere voorzichtigheid geboden bij patiënten met een stenose van de aorta- of de mitralisklep of obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

Primair aldosteronisme:

Patiënten met primair aldosteronisme zullen in de regel niet reageren op antihypertensieve geneesmiddelen die werken via remming van het renine-angiotensinesysteem. Het gebruik van olmesartanmedoxomil/amlodipine bij dergelijke patiënten wordt daarom niet aanbevolen.

Hartfalen:

Bij gevoelige individuen kan de nierfunctie veranderen als gevolg van de remming van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem. Bij patiënten met ernstig hartfalen, bij wie de nierfunctie afhankelijk kan zijn van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, is behandeling met angiotensin-converting enzyme (ACE)-remmers en angiotensine-receptorantagonisten in verband gebracht met het ontstaan van oligurie en/of progressieve azotemie en (zelden) van acuut nierfalen en/of overlijden.

Patiënten met hartfalen moeten met de nodige voorzichtigheid behandeld worden. Tijdens een langdurig, placebogecontroleerd onderzoek naar het effect van amlodipine bij patiënten met ernstig hartfalen (NYHA-klasse III en IV) was de waargenomen incidentie van longoedeem, hoger in de amlodipinegroep dan in de placebogroep (zie rubriek 5.1). Calciumkanaalblockers, waaronder amlodipine, moeten met de nodige voorzichtigheid gegeven worden aan patiënten met congestief hartfalen, omdat ze het risico kunnen verhogen op latere cardiovasculaire aandoeningen en overlijden.

Spruwachtige enteropathie:

Zeer zelden komt bij patiënten die olmesartan nemen een ernstige vorm van chronische diarree met substantieel gewichtsverlies voor. De klachten beginnen van enkele maanden tot jaren na het opstarten van de therapie en worden mogelijk veroorzaakt door een lokaal vertraagde overgevoeligheidsreactie. Een intestinale biopsie bij de getroffen patiënten toont vaak een villi atrofie aan. Indien een patiënt deze symptomen ontwikkelt tijdens een behandeling met olmesartan en wanneer er geen andere duidelijke etiologieën aanwezig is, moet de behandeling met olmesartan onmiddellijk stopgezet worden en mag deze 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).

Etnische verschillen:

Zoals geldt voor alle angiotensine II-antagonisten kan het bloeddrukverlagende effect van olmesartanmedoxomil/amlodipine iets geringer zijn bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten; dit is mogelijk het gevolg van een hogere prevalentie van een lage reninestatus bij negroïde patiënten met hypertensie.

Ouderen:

Verhoging van de dosis bij ouderen dient met voorzichtigheid te gebeuren (zie rubriek 5.2).

Zwangerschap:

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

Overige:

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

Hulpstoffen:

Olmesartan/Amlodipine AB bevat lactose:

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

Olmesartan/Amlodipine AB bevat natrium:

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Mogelijke interacties die samenhangen met de olmesartanmedoxomil-amlodipine-combinatie:

Hiermee dient rekening gehouden te worden bij gelijktijdig gebruik.

Andere bloeddrukverlagende middelen:

Het bloeddrukverlagende effect van olmesartanmedoxomil/amlodipine kan worden versterkt door gelijktijdig gebruik van andere bloeddrukverlagende geneesmiddelen (bijv. alfablokkers, diuretica).

Mogelijke interacties die samenhangen met de olmesartanmedoxomil-component in Olmesartan/Amlodipine AB:

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen.

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

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

Geneesmiddelen die invloed hebben op de kaliumconcentratie:

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

Lithium:

Een reversibele toename van de lithiumconcentratie in het serum en van de toxiciteit werd gemeld bij gelijktijdige toediening van lithium met angiotensin convertende enzyme-remmers en, zelden, met angiotensine II-antagonisten. Gelijktijdig gebruik van olmesartanmedoxomil/amlodipine en lithium wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Als gelijktijdig gebruik van olmesartanmedoxomil/amlodipine en lithium nodig is, moet de concentratie van lithium in het serum zorgvuldig worden gecontroleerd.

Gelijktijdig gebruik waarbij extra aandacht is vereist:

Niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), waaronder selectieve COX-2 remmers, acetylsalicylzuur (>3 g/dag) en niet-selectieve NSAID's:

Als angiotensine II-antagonisten samen met NSAID's worden toegediend kan een verzwakking van het bloeddrukverlagende effect optreden. Bovendien kan gelijktijdig gebruik van angiotensine II antagonist en NSAID's het risico op een verslechtering van de nierfunctie vergroten en leiden tot een toename van de kaliumconcentratie in het serum. Daarom wordt aanbevolen de nierfunctie bij het

begin van een dergelijke gecombineerde therapie te controleren en te zorgen voor voldoende hydratatie van de patiënt.

Colesevelam, een galzuurbindend middel:

Gelijktijdige toediening van het galzuurbindend middel colesevelam hydrochloride vermindert de systemische blootstelling en piekplasmaconcentratie van olmesartan en het vermindert de $t_{1/2}$. De geneesmiddeleninteractie verminderde wanneer olmesartanmedoxomil ten minste 4 uur voor colesevelam hydrochloride toegediend werd. Het moet overwogen worden om olmesartanmedoxomil ten minste 4 uur voor colesevelam hydrochloride toe te dienen (zie rubriek 5.2).

Aanvullende informatie:

Na een behandeling met een antacidum (aluminium-magnesium-hydroxide) werd een beperkte vermindering van de biologische beschikbaarheid van olmesartan waargenomen. Olmesartanmedoxomil had geen significante invloed op de farmacokinetiek of de farmacodynamiek van warfarine of op de farmacokinetiek van digoxine. Gelijktijdige toediening van olmesartanmedoxomil en pravastatine had bij gezonde personen geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van een van beide componenten.

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

Mogelijke interacties die samenhangen met de amlodipine-component in Olmesartan/Amlodipine AB:

Effecten van andere geneesmiddelen op amlodipine

CYP3A4-remmers:

Bij gelijktijdig gebruik van amlodipine met krachtige of matige CYP3A4-remmers (protease-remmers, azole antischimmelmiddelen van het azol-type, macroliden zoals erytromycine of claritromycine, verapamil of diltiazem) kan de blootstelling aan amlodipine significant verhogen. De klinische vertaling van deze farmacokinetische fluctuaties kan sterker zijn bij ouderen. Er bestaat een verhoogd risico op hypotensie. Nauwgezette observatie van de patiënten wordt aanbevolen en een dosisaanpassing kan dus nodig zijn.

CYP3A4-inductoren:

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

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

Dantroleen (infuus):

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

Effecten van amlodipine op andere geneesmiddelen

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

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

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

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

Mechanistisch doelwit van rapamycine (mTOR) remmers: mTOR-remmers zoals sirolimus, temsirolimus en everolimus zijn CYP3A4 substraten. Amlodipine is een zwakke CYP3A4-remmer. Bij gelijktijdig gebruik van mTOR-remmers, kan amlodipine de blootstelling aan mTOR-remmers verhogen.

Ciclosporine: in een prospectieve studie bij patiënten met een getransplanteerde nier, werd een gemiddelde stijging van 40% in de ciclosporine dalspiegels waargenomen bij gelijktijdig gebruik met amlodipine. De gelijktijdige toediening van olmesartanmedoxomil/amlodipine met ciclosporine kan de blootstelling aan ciclosporine verhogen. Opvolging van de ciclosporine dalspiegels is noodzakelijk bij gelijktijdig gebruik en ciclosporine dosisverlaging dient te gebeuren, indien nodig.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap (zie rubriek 4.3)

Er zijn geen gegevens over het gebruik van olmesartanmedoxomil/amlodipine bij zwangere patiënten. Er zijn geen onderzoeken met olmesartanmedoxomil/amlodipine naar het toxische effect op de voortplanting bij dieren uitgevoerd.

Olmesartanmedoxomil (een actief bestanddeel van Olmesartan/Amlodipine AB)

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

Uit de epidemiologische gegevens betreffende het risico op teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-inhibitoren tijdens het eerste trimester van de zwangerschap kunnen geen conclusies worden getrokken; een kleine toename van het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens over het risico van angiotensine II-antagonisten zijn, kunnen er vergelijkbare risico's voor deze klasse van geneesmiddelen bestaan. Patiënten die van plan zijn zwanger te worden moeten overgezet worden op een alternatieve antihypertensieve behandeling waarvan de veiligheid tijdens de zwangerschap is vastgesteld, tenzij het van essentieel belang is dat de behandeling met angiotensine-II-antagonisten wordt voortgezet. Als een zwangerschap wordt vastgesteld moet men de behandeling met angiotensine II-antagonisten onmiddellijk stopzetten en zo nodig vervangen door een alternatieve behandeling.

Het is bekend dat blootstelling aan angiotensine II-antagonisten tijdens het tweede en derde trimester bij mensen foetotoxisch is (verslechtering van de nierfunctie, oligohydramnion, vertraging van de verbening van de schedel) en ook neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie), (zie rubriek 5.3).

Als vanaf het tweede trimester blootstelling aan angiotensine II-antagonisten heeft plaatsgevonden wordt echografisch onderzoek van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Zuigelingen waarvan de moeder angiotensine II-antagonisten heeft genomen moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op het voorkomen van hypotensie, (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Amlodipine (een actief bestanddeel van Olmesartan/Amlodipine AB)

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

Op basis hiervan wordt het gebruik van olmesartanmedoxomil/amlodipine tijdens het eerste trimester van de zwangerschap niet aanbevolen en is het gebruik ervan tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

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

Amlodipine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het percentage van de maternale dosis dat bij de zuigeling terechtkomt werd geschat met een interkwartielbereik van 3 - 7%, met een maximum van 15%. Het is niet bekend welk effect amlodipine op zuigelingen heeft.

Olmesartanmedoxomil/amlodipine worden niet aanbevolen tijdens de borstvoeding en alternatieve behandelingen die een beter aangetoond veiligheidsprofiel tijdens borstvoeding hebben zijn te verkiezen, zeker tijdens het zogen van een pasgeborene of een te vroeg geboren kind.

Vruchtbaarheid

Bij een aantal patiënten die behandeld werden met calciumkanaalblockers zijn reversibele biochemische veranderingen in de kopjes van spermatozoa gerapporteerd. Er zijn onvoldoende klinische gegevens over het mogelijke effect van amlodipine op de vruchtbaarheid. In één onderzoek bij ratten werden nadelige effecten op de vruchtbaarheid bij mannetjes gevonden (zie rubriek 5.3).

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

Olmesartan/Amlodipine AB kan geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen hebben. Duizeligheid, hoofdpijn, misselijkheid of vermoeidheid kunnen soms voorkomen bij patiënten die bloeddrukverlagende therapie krijgen, die het reactievermogen kan beïnvloeden. Vooral bij de start van de behandeling wordt voorzichtigheid aanbevolen.

4.8 Bijwerkingen

Tijdens de behandeling met olmesartanmedoxomil/amlodipine werden perifeer oedeem (11,3%), hoofdpijn (5,3%) en duizeligheid (4,5%) het meest frequent gerapporteerd.

De bijwerkingen van olmesartanmedoxomil/amlodipine die gerapporteerd werden in gecontroleerde klinische onderzoeken, post-registratie veiligheidsonderzoeken en spontane meldingen staan in onderstaande tabel vermeld, alsook de bijwerkingen voor elk van de componenten, olmesartanmedoxomil en amlodipine, op basis van het bekende veiligheidsprofiel van deze stoffen.

De volgende terminologie wordt gehanteerd om de frequentie aan te geven waarmee bijwerkingen optreden. zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100, < 1/10$); soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan niet worden vastgesteld op basis van de beschikbare gegevens)

MedDRA systeem / orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
-------------------------------	------------	------------

		Olmesartan/ Amlodipine combinatie	Olmesartan	Amlodipine
Bloed- en lymfe- stelselaandoeningen	leukocytopenie			zeer zelden
	thrombocytopenie		soms	zeer zelden
Immuunsysteem- aandoeningen	allergische reactie/ overgevoeligheid voor het geneesmiddel	zelden		zeer zelden
	anafylactische reactie		soms	
Voedings- en stofwisselings- stoornissen	hyperglykemie			zeer zelden
	hyperkaliëmie	soms	zelden	
	hypertriglyceridemie		vaak	
	hyperurikemie		vaak	
Psychische stoornissen	verwardheid			zelden
	depressie			soms
	slapeloosheid			soms
	prikkelbaarheid			soms
	verminderd libido	soms		
	stemmingswisselingen (inclusief angst)			soms
Zenuwstelsel- aandoeningen	duizeligheid	vaak	vaak	vaak
	dysgeusie			soms
	hoofdpijn	vaak	vaak	vaak (vooral bij aanvang van de therapie)
	hypertonie			zeer zelden
	Hypo-esthesie	soms		soms
	lethargie	soms		
	paresthesie	soms		soms
	perifere neuropathie			zeer zelden
	posturale duizeligheid	soms		
	slaapstoornissen			soms
	slaperigheid			vaak
	syncope	zelden		soms
	tremor			soms
extrapyramidale aandoeningen			niet bekend	
Oogaandoeningen	gezichtsstoornis (inclusief diplopie)			vaak
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	tinnitus			soms
	vertigo	soms	soms	
Hartaandoeningen	angina pectoris		soms	soms (incl. verergeren van angina pectoris)
	aritmie (incl. bradycardie, ventriculaire tachycardie en atriumfibrillatie)			soms
	myocardinfarct			zeer zelden
	palpitaties	soms		vaak
	tachycardie	soms		
Bloedvataandoeningen	hypotensie	soms	zelden	soms
	orthostatische hypotensie	soms		

	blozen	zelden		vaak
	vasculitis			zeer zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas-, en mediastinum-aandoeningen	bronchitis		vaak	
	hoest	soms	vaak	soms
	dyspneu	soms		vaak
	faryngitis		vaak	
	rhinitis		vaak	soms
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	buikpijn		vaak	vaak
	veranderingen in de stoelgang (waaronder diarree en constipatie)			vaak
	constipatie	soms		
	diarree	soms	vaak	
	droge mond	soms		soms
	dyspepsie	soms	vaak	vaak
	gastritis			zeer zelden
	gastro-enteritis		vaak	
	tandvles hyperplasie			zeer zelden
	misselijkheid	soms	vaak	vaak
	pancreatitis			zeer zelden
	pijn in de bovenbuik	soms		
	braken	soms	soms	soms
	spruwachtige enteropathie (zie rubriek 4.4)		zeer zelden	
	Intestinaal angio-oedeem		zelden	
Lever- en galaandoeningen	verhoogde leverenzymen		vaak	zeer zelden (vaak samenhangend met cholestase)
	hepatitis			zeer zelden
	geelzucht			zeer zelden
	auto-immunhepatitis*		niet bekend	
Huid- en onderhuid-aandoeningen	alopecia			soms
	angioneurotisch oedeem		zelden	zeer zelden
	allergisch dermatitis		soms	
	erythema multiforme			zeer zelden
	exantheem		soms	soms
	exfoliatieve dermatitis			zeer zelden
	hyperhydrosis			soms
	fotosensitiviteit			zeer zelden
	pruritus		soms	soms
	purpura			soms
	Quincke oedeem			zeer zelden
	huiduitslag	soms	soms	soms
	huidontkleuring			soms
	Stevens-Johnson syndroom			zeer zelden
	toxische epidermale necrolyse			niet bekend
	urticaria	zelden	soms	soms
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	gezwollen enkels			vaak
	artralgie			soms
	artritis		vaak	
	rugpijn	soms	vaak	soms
	spierspasmen	soms	zelden	vaak
	myalgie		soms	soms

	pijn in de extremiteiten	soms		
	skeletpijn		vaak	
Nier- en urineweg-aandoeningen	acuut nierfalen		zelden	
	hematurie		vaak	
	vaker plassen			soms
	problemen bij het plassen			soms
	nocturie			soms
	pollakisurie	soms		
	nierinsufficiëntie		zelden	
	urineweginfectie		vaak	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	erectiestoornissen/ impotentie	soms		soms
	gynaecomastie			soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	asthenie	soms	soms	vaak
	pijn op de borst		vaak	soms
	oedeem van het gelaat	zelden	soms	
	vermoeidheid	vaak	vaak	vaak
	griepachtige symptomen		vaak	
	lethargie		zelden	
	malaise		soms	soms
	oedeem	vaak		zeer vaak
	pijn		vaak	soms
	perifeer oedeem	vaak	vaak	
	pitting oedeem	vaak		
Onderzoeken	toegenomen creatinine-concentratie in het bloed	soms	zelden	
	toegenomen creatininefosfokinase-concentratie in het bloed		vaak	
	afgenomen kalium-concentratie in het bloed	soms		
	toegenomen ureum-concentratie in het bloed		vaak	
	toegenomen urinezuur-concentratie in het bloed	soms		
	toegenomen concentratie van gammaglutamyltransferase	soms		
	gewichtsafname			soms
	gewichtstoename			soms

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

Uitzonderlijke gevallen van rhabdomyolyse werd gemeld tijdens gebruik van tijdelijke associaties van angiotensine II-receptorblokkers. Uitzonderlijke gevallen van extrapyramidaal syndroom werden gerapporteerd bij patiënten die met amlodipine behandeld werden

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen:

Er is geen ervaring met overdosering met olmesartanmedoxomil/amlodipine. De meest waarschijnlijke effecten van overdosering met olmesartanmedoxomil zijn hypotensie en tachycardie. Bradycardie zou kunnen voorkomen ten gevolge van parasympathische (vagus) stimulatie. Verwacht mag worden dat overdosering met amlodipine leidt tot overmatige perifere vasodilatatie met duidelijke hypotensie en mogelijk reflaxtachycardie. Een sterke en potentieel langdurige systemische hypotensie, al dan niet met shock met een fatale afloop, is beschreven.

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

Behandeling:

Als het middel recent werd ingenomen, moet een maagspoeling overwogen worden. Bij gezonde personen werd aangetoond dat het toedienen van geactiveerde kool, direct of tot binnen 2 uur na inname, de absorptie van amlodipine in belangrijke mate vermindert.

Een klinisch significante hypotensie ten gevolge van een overdosering van olmesartanmedoxomil/amlodipine vereist actieve ondersteuning van het cardiovasculaire systeem, waaronder een nauwkeurige controle van de hart- en de longfunctie, het hoog leggen van de ledematen en aandacht voor het circulerende volume en de urineproductie. Een vasoconstrictor kan helpen de vaattonus en de bloeddruk te herstellen, mits er geen contra-indicatie voor het gebruik daarvan bestaat. Intraveneuze toediening van calciumgluconaat zou kunnen helpen bij het omkeren van de effecten van de calciumkanaalblokkering.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Angiotensine-II-antagonisten en calciumkanaalblokkers, ATC code: C09DB02.

Werkingsmechanisme

Olmesartanmedoxomil/amlodipine is een combinatie van een angiotensine II-receptorantagonist, olmesartanmedoxomil, en een calciumkanaalblokker, amlodipinebesilaat. De combinatie van deze actieve bestanddelen heeft een additief bloeddrukverlagend effect, waardoor de bloeddruk sterker daalt dan bij gebruik van één van de componenten afzonderlijk.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Olmesartanmedoxomil/amlodipine

Tijdens een 8 weken durend, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd factorieel onderzoek bij 1940 patiënten (71% Kaukasisch en 29% niet-Kaukasisch) leidde een behandeling met olmesartanmedoxomil/amlodipine in alle combinaties van doseringen tot een significant sterkere daling van de diastolische en de systolische bloeddruk dan een behandeling met één van de componenten als monotherapie. De gemiddelde daling van de systolische/diastolische bloeddruk was

afhankelijk van de dosering: -24/-14 mmHg (20 mg/5 mg combinatie), -25/-16 mmHg (40 mg/5 mg combinatie) en -30/-19 mmHg (40 mg/10 mg combinatie).

Olmesartanmedoxomil/amlodipine 40mg/5mg verminderde de systolische/diastolische bloeddruk in rust met een bijkomende 2,5/1,7 mmHg t.o.v. olmesartanmedoxomil/amlodipine 20mg/5mg. Olmesartanmedoxomil/amlodipine 40mg/10mg verminderde de systolische/diastolische bloeddruk in rust met een bijkomende 4,7/3,5 mmHg t.o.v. olmesartanmedoxomil/amlodipine 40mg/5mg. De percentages van de patiënten die de vooropgestelde bloeddrukwaarden haalden (<140/90 mmHg voor niet diabetici en <130/80 mmHg voor diabetici) waren respectievelijk 42,5%, 51,0% en 49,1% voor Olmesartanmedoxomil/amlodipine 20mg/5mg, 40mg/5mg en 40mg/10mg.

Het grootste deel van het bloeddrukverlagende effect van olmesartanmedoxomil/amlodipine werd in de meeste gevallen tijdens de eerste 2 weken van de behandeling bereikt.

Tijdens een tweede dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek werd nagegaan hoe effectief de toevoeging van amlodipine was bij de behandeling van Kaukasische patiënten van wie de bloeddruk niet goed onder controle kon worden gekregen, na 8 weken behandeling met 20 mg olmesartanmedoxomil als monotherapie.

Bij patiënten die verder werden behandeld met uitsluitend 20 mg olmesartanmedoxomil daalde de systolische/diastolische bloeddruk in een periode van 8 weken met -10,6/-7,8 mmHg. Toevoeging van 5 mg amlodipine gedurende 8 weken leidde tot een daling van de systolische/diastolische bloeddruk met -16,2/-10,6 mmHg ($p=0,0006$).

Het percentage patiënten bij wie de beoogde bloeddruk werd verkregen (<140/90 mmHg voor patiënten zonder diabetes en <130/80 voor patiënten met diabetes) was 44,5% voor de 20 mg/5 mg combinatie, vergeleken met 28,5% voor 20 mg olmesartanmedoxomil.

Tijdens een volgend onderzoek werd nagegaan wat het effect was van de toevoeging van olmesartanmedoxomil in verschillende doseringen bij de behandeling van Kaukasische patiënten van wie de bloeddruk niet goed onder controle kon worden gekregen door gedurende 8 weken 5 mg amlodipine als monotherapie te geven.

Bij de patiënten die verder werden behandeld met uitsluitend 5 mg amlodipine daalde de systolische/diastolische bloeddruk in een periode van 8 weken met -9,9/-5,7 mmHg. Toevoeging van 20 mg olmesartanmedoxomil leidde tot een daling van de systolische/diastolische bloeddruk met -5,3/-9,3 mmHg, en toevoeging van 40 mg olmesartanmedoxomil leidde tot een daling van de systolische/diastolische bloeddruk van -16,7/-9,5 mmHg ($p<0,0001$).

Het percentage patiënten bij wie de beoogde bloeddruk werd verkregen (<140/90 mmHg voor patiënten zonder diabetes en <130/80 voor patiënten met diabetes) was 29,9 % voor de patiënten die werden doorbehandeld met uitsluitend 5 mg amlodipine, 53,5% voor olmesartanmedoxomil/amlodipine 20 mg/5 mg en 50,5% voor olmesartanmedoxomil/amlodipine 40 mg/5 mg.

Er zijn geen gerandomiseerde gegevens over niet gecontroleerde hypertensiepatiënten waarbij de medium dosis olmesartanmedoxomil/amlodipine in combinatie vergeleken werd met een stijgende dosis tot de maximale dosis amlodipine of olmesartan in monotherapie.

De drie uitgevoerde onderzoeken bevestigden dat het bloeddrukverlagende effect van eenmaal olmesartanmedoxomil/amlodipine blijft bestaan gedurende het interval van 24 uur tussen de doses, met een dal-piek-ratio van 71% tot 82% voor de systolische en de diastolische respons, en met een 24 uur aanhoudend effect, zoals aangetoond door middel van ambulante bloeddrukmeting.

Het bloeddrukverlagende effect van olmesartanmedoxomil en amlodipine was steeds vergelijkbaar, ongeacht de leeftijd en het geslacht van de patiënten, en was vergelijkbaar bij patiënten met en zonder diabetes.

Tijdens twee open-label, niet-gerandomiseerde verlengde studies is aangetoond dat het effect van olmesartanmedoxomil/amlodipine 40 mg/5 mg bij 49-67% van de patiënten na een jaar nog steeds aanwezig was.

Olmesartanmedoxomil (een actief bestanddeel van Olmesartan/Amlodipine AB)

De olmesartanmedoxomil-component van Olmesartan/Amlodipine AB is een selectieve angiotensine II type 1 (AT₁) receptorantagonist. Olmesartanmedoxomil wordt snel omgezet in olmesartan, zijn farmacologisch actieve metaboliet. 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 bestaan onder andere uit vasoconstrictie, stimulatie van de synthese en het vrijkomen van aldosteron, stimulatie van het hart en reabsorptie van natrium door de nieren. Olmesartan remt de vasoconstrictie en de aldosteronsecretie ten gevolge van angiotensine II doordat het binding aan de AT₁-receptor in weefsels zoals het gladde spierweefsel in vaatwanden en de bijnieren blokkeert. De werking van olmesartan is onafhankelijk van de bron of de wijze van synthese van angiotensine II. Het selectieve antagonisme van de angiotensine II- (AT₁) receptoren door olmesartan leidt tot een toename van de concentratie van renine in het plasma en van de concentraties van angiotensine I en II, alsmede tot enige afname van de concentratie van aldosteron in het plasma. Bij hypertensie geeft olmesartanmedoxomil een dosisafhankelijke, lang aanhoudende daling van de arteriële bloeddruk. Er zijn geen aanwijzingen voor het optreden van first-dose hypotensie, van tachyfylixie tijdens een langdurige behandeling of van rebound hypertensie na abrupt stopzetten van de behandeling.

Na een eenmaal daagse toediening aan patiënten met hypertensie geeft olmesartanmedoxomil een effectieve en geleidelijke daling van de bloeddruk tijdens het 24-uurs interval tussen de doses. Eenmaal daagse toediening gaf, bij een gelijke dagelijkse dosis, een vergelijkbare daling van de bloeddruk als tweemaal daagse toediening. Bij een voortgezette behandeling wordt de maximale daling van de bloeddruk 8 weken na de aanvang bereikt. Een belangrijk deel van het bloeddrukverlagende effect treedt al na 2 weken behandelen op. De invloed van olmesartanmedoxomil op de mortaliteit en de morbiditeit is nog niet bekend.

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

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

Wat de secundaire eindpunten betreft, kwamen cardiovasculaire voorvallen voor bij 96 patiënten (4,3%) met olmesartan en 94 patiënten (4,2%) met placebo. De incidentie van de cardiovasculaire mortaliteit was hoger met olmesartan in vergelijking met de placebobehandeling (15 patiënten (0,7%) vs. 3 patiënten (0,1%)), ondanks vergelijkbare percentages voor niet-fataal 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 algehele mortaliteit met olmesartan was numeriek verhoogd (26 patiënten (1,2%) vs. 15 patiënten (0,7%)), wat vooral het gevolg was van het hogere aantal fatale cardiovasculaire voorvallen.

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

Het primair samengestelde eindpunt (tijd tot de eerste verdubbeling van het serumcreatinine, eindstadium renale aandoening, overlijden door alle oorzaken) kwam voor bij 116 patiënten in de olmesartangroep (41,1%) en 129 patiënten in de placebogroep (45,4%) (hazard ratio 0,97 (95% BI 0,75 tot 1,24); p=0,791). Het secundaire samengestelde cardiovasculaire eindpunt kwam voor bij 40 met olmesartan behandelde patiënten (14,2%) en 53 met placebo behandelde patiënten (18,7%). Dit samengestelde cardiovasculair eindpunt omvatte cardiovasculair overlijden bij 10 (3,5%) patiënten die olmesartan kregen versus 3 (1,1%) patiënten die een placebo kregen, respectievelijk algehele mortaliteit bij 19 (6,7%) versus 20 (7,0%) patiënten, niet-fatale beroerte bij 8 (2,8%) versus 11 (3,9%) patiënten en niet-fataal myocardinfaarct bij 3 (1,1%) versus 7 (2,5%) patiënten.

Amlodipine (een actief bestanddeel van Olmesartan/Amlodipine AB)

De amlodipinecomponent van Olmesartan/Amlodipine AB is een calciumkanaalblokker die de transmembraneuze instroom van calciumionen door de potentiaal-afhankelijke type L-kanalen naar de hartspier en het gladde spierweefsel remt. Experimentele gegevens wijzen erop dat amlodipine zich bindt aan zowel dihydropyridine- als aan non- dihydropyridine-bindingsplaatsen. Amlodipine is relatief bloedvatspecifiek, met een sterker effect op gladde spiercellen in bloedvaten dan op hartspiercellen. De bloeddrukverlagende werking van amlodipine is het rechtstreekse gevolg van een relaxerend effect op gladde spiercellen in arteriewanden, waardoor de perifere weerstand afneemt en dus de bloeddruk daalt.

Bij patiënten met hypertensie geeft amlodipine een dosisafhankelijke, lang aanhoudende verlaging van de arteriële bloeddruk. Er zijn geen aanwijzingen voor het optreden van first-dose hypotensie, van tachyfylixie tijdens een langdurige behandeling of van rebound hypertensie na abrupt staken van de behandeling.

Na toediening van therapeutische doses aan patiënten met hypertensie geeft amlodipine een effectieve verlaging van de bloeddruk terwijl de patiënt ligt, zit of staat. Chronisch gebruik van amlodipine gaat niet gepaard met belangrijke veranderingen in de hartfrequentie of van de concentratie van catecholaminen in het plasma. Bij patiënten met hypertensie die een normale nierfunctie hebben, geeft amlodipine in therapeutische doseringen een vermindering van de vaatweerstand in de nieren en een toename van de glomerulaire filtratiesnelheid en de effectieve renale plasmastroom, zonder verandering van de filtratiefraction of het optreden van proteïnurie.

Tijdens onderzoeken naar de hemodynamiek bij patiënten met hartfalen en tijdens klinische onderzoeken met inspanningstests bij patiënten met hartfalen in NYHA-klasse II-IV, bleek amlodipine geen klinische verslechtering te veroorzaken, zoals bleek uit meting van de inspanningstolerantie, de ejectionfracatie van het linker ventrikel en uit beoordeling van de klinische klachten en verschijnselen.

Een placebogecontroleerd onderzoek (PRAISE), ontworpen om patiënten met hartfalen in NYHA-klasse III- IV die digoxine, diuretica en ACE-remmers toegediend kregen, heeft aangetoond dat amlodipine het risico van mortaliteit of het gecombineerde risico van mortaliteit en morbiditeit niet deed toenemen bij patiënten met hartfalen.

In een lange-termijn placebogecontroleerd vervolgonderzoek (PRAISE-2) met amlodipine bij patiënten met hartinsufficiëntie van NYHA klasse III/IV zonder klinische symptomen of objectieve waarnemingen wijzend op een onderliggende ischemie en behandeld met stabiele doseringen van ACE-inhibitoren, digitalis en diuretica, had amlodipine geen effect op de totale of cardiovasculaire mortaliteit. In deze zelfde populatie werd amlodipine in verband gebracht met een toegenomen aantal

meldingen van longoedeem, hoewel er in vergelijking met placebo geen significant verschil werd waargenomen in de incidentie van verergering van hartinsufficiëntie.

Behandeling om een hartinfarct te voorkomen onderzoek (ALLHAT). Een gerandomiseerd dubbelblind morbiditeit-mortaliteitsonderzoek, genaamd de „Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)”, werd uitgevoerd om relatief nieuwe behandelingsmethoden te vergelijken: amlodipine 2,5-10 mg/d (calciumkanaalblokker) of lisinopril 10-40 mg/d (ACE-remmer) als eerstelijns therapie met een behandeling met een thiazidediureticum, chloorthalidon 12,5-25 mg/d bij lichte tot matig-ernstige hypertensie. In totaal werden 33.357 hypertensieve patiënten van 55 jaar of ouder gerandomiseerd en voor een periode van gemiddeld 4,9 jaar gevolgd. De patiënten hadden tenminste één additionele risicofactor voor een coronaire hartaandoening (CHD), waaronder: eerder doorgemaakt myocardinfarct of beroerte (> 6 maanden voor deelname aan het onderzoek) of een andere gedocumenteerde atherosclerotische cardiovasculaire aandoening (CVD) (51,5%), type 2 diabetes (36,1%), HDL-C <35 mg/dL (11,6%), linkerventrikelhypertrofie vastgesteld door middel van een electrocardiogram of echocardiografie (20,9%), het roken van sigaretten (21,9%). Het primaire eindpunt was samengesteld uit fataal CHD of niet-fataal myocardinfarct. Er was geen significant verschil in het primaire eindpunt tussen de amlodipinetherapie en de chloorthalidontherapie: RR 0,98 95% BI (0,90-1,07) p=0,65. Van de secundaire eindpunten, was de incidentie van hartfalen (component van een samengesteld gecombineerd cardiovasculair eindpunt) significant hoger in de amlodipinegroep dan in de chloorthalidongroep (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% BI [1,25-1,52] p<0,001). Er was echter geen significant verschil in de algehele mortaliteit tussen de amlodipinetherapie en de chloorthalidontherapie (RR 0,96 95% BI [0,89-1,02] p=0,20).

Overige informatie:

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde 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 gebruik van de combinatie van een ACE-remmer in combinatie met een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.

ONTARGET was een onderzoek 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 onderzoek bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.

In deze onderzoeken werd geen significant gunstig 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 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 van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. Het onderzoek werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten. Cardiovasculair overlijden en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep en bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) werden vaker in de aliskirengroep gerapporteerd dan in de placebogroep.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Olmesartanmedoxomil/amlodipine

Na orale inname van olmesartanmedoxomil/amlodipine worden de maximale plasmaconcentraties van olmesartan en amlodipine na respectievelijk 1,5-2 uur en 6-8 uur bereikt. De snelheid en de mate van absorptie van de twee actieve bestanddelen in olmesartanmedoxomil/amlodipine zijn equivalent aan de snelheid en de mate van absorptie na inname van de twee componenten als aparte tabletten. Voedsel heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid van olmesartanmedoxomil/amlodipine.

Olmesartanmedoxomil (actief bestanddeel van Olmesartan/Amlodipine AB)

Absorptie en distributie:

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

De gemiddelde piekplasmaconcentratie (C_{max}) van olmesartan wordt bereikt binnen 2 uur na orale inname van olmesartanmedoxomil. De olmesartan plasmaconcentraties stijgen ongeveer lineair bij toenemende enkelvoudige orale doseringen tot ongeveer 80 mg.

Voedsel heeft een minimaal effect op de biologische beschikbaarheid van olmesartan. Daarom kan olmesartanmedoxomil zowel met als zonder voedsel worden ingenomen. Er zijn geen klinisch relevante geslachtsgerelateerde verschillen in de farmacokinetiek van olmesartan waargenomen.

Olmesartan bindt sterk aan de plasmaproteïnen (99,7%), maar het potentieel voor klinisch significante eiwitbinding-verdringingsinteracties tussen olmesartan en andere gelijktijdig toegediende, sterk eiwitgebonden geneesmiddelen is laag (wat bevestigd wordt door het ontbreken van een klinisch significante interactie tussen olmesartanmedoxomil en warfarine). De binding van olmesartan aan bloedcellen is te verwaarlozen. Het gemiddelde verdelingsvolume na intraveneuze dosering is laag (16-29 liter).

Biotransformatie en eliminatie:

De totale plasmaklaring was gewoonlijk 1,3 l/uur (CV, 19%) en was relatief langzaam vergeleken met de hepatische bloedstroom (ca. 90 l/uur). Na een enkele orale dosering ^{14}C -gemerkt olmesartanmedoxomil, werd 10-16% van de toegediende radioactiviteit in de urine uitgescheiden (de overgrote meerderheid binnen 24 uur na toediening van de dosis) en de rest in de feces. Op basis van de systemische beschikbaarheid van 25,6% kan worden berekend dat geabsorbeerd olmesartan geklaard wordt door zowel excretie via de nieren (ca. 40%) als hepato-biliaire excretie (ca. 60%). Alle radioactiviteit werd geïdentificeerd als olmesartan. Geen andere significante metaboliet werd gevonden. De enterohepatische kringloop van olmesartan is minimaal. Omdat een groot deel van olmesartan via de galwegen wordt uitgescheiden, is de toepassing ervan bij patiënten met een galwegobstructie gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). De terminale eliminatiehalfwaardetijd van olmesartan varieert tussen de 10 en 15 uur na herhaalde orale toediening. De steady state wordt na de eerste paar toedieningen bereikt en er is geen verdere accumulatie na 14 dagen van herhaald doseren. De renale klaring is ongeveer 0,5-0,7 l/uur en deze is dosisonafhankelijk.

Geneesmiddeleninteracties

Colesevelam, een galzuurbindend geneesmiddel:

Gelijktijdige toediening van 40 mg olmesartanmedoxomil en 3750 mg colesevelam hydrochloride aan gezonde personen resulteerde in 28% reductie van de C_{max} en tot 39% reductie van de AUC van olmesartan. Het effect was minder uitgesproken, 4% en 15% reductie van de C_{max} en AUC respectievelijk, wanneer olmesartanmedoxomil 4 uur eerder toegediend werd dan colesevelam hydrochloride. De eliminatiehalfwaardetijd van olmesartan werd gereduceerd met 50 – 52%

onafhankelijk of dit tegelijk met of 4 uur voor colesevelam hydrochloride werd ingenomen (zie rubriek 4.5).

Amlodipine (een actief bestanddeel van Olmesartan/Amlodipine AB)

Absorptie en distributie:

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

Biotransformatie en eliminatie:

De terminale plasma-eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 35 tot 50 uur en is consistent met een eenmaal daagse dosering. Amlodipine wordt voor een groot deel door de lever gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten, waarbij 10% van de oorspronkelijke verbinding en 60% van de metabolieten via de urine wordt uitgescheiden.

Olmesartanmedoxomil en amlodipine (actieve bestanddelen van Olmesartan/Amlodipine AB)

Speciale patiëntengroepen

Pediatrie patiënten (jonger dan 18 jaar):

Er zijn geen gegevens over de farmacokinetiek bij pediatrie patiënten.

Ouderen (65 jaar en ouder):

Onder hypertensieve patiënten is de AUC van olmesartan in steady state verhoogd met ca. 35% bij ouderen (65-75 jaar) en met ca. 44% bij hoogbejaarde mensen (≥ 75 jaar), in vergelijking met de jongere leeftijdsgroep (zie rubriek 4.2). Dit is waarschijnlijk minstens gedeeltelijk te wijten aan de gemiddelde vermindering van de nierwerking bij deze patiëntgroep. Het aanbevolen doseringsschema voor oudere mensen is echter hetzelfde, maar een verhoging van de dosering moet voorzichtig gebeuren.

De tijd nodig tot de maximale plasmaconcentratie van amlodipine wordt bereikt is bij oudere en jongere mensen vergelijkbaar. Bij ouderen is de klaring van amlodipine meestal afgenomen, wat resulteert in een toename van de AUC en de eliminatiehalfwaardetijd. Een toename van de AUC en van de eliminatiehalfwaardetijd bij patiënten met congestief hartfalen waren zoals verwacht voor de onderzochte leeftijdsgroep (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie:

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

Amlodipine wordt uitgebreid gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten. Van de toegediende stof wordt 10% onveranderd uitgescheiden met de urine. Veranderingen in de concentratie van amlodipine in het plasma hangen niet samen met de ernst van de nierfunctiestoornis. Bij dergelijke patiënten mag amlodipine in de normale dosering worden toegediend. Amlodipine kan niet worden verwijderd door middel van dialyse.

Leverinsufficiëntie:

Na een enkelvoudige orale toediening waren de AUC-waarden van olmesartan respectievelijk 6% en 65% hoger bij patiënten met lichte en matige leverfunctiestoornissen in vergelijking met gezonde personen uit de controlegroep. Het ongebonden deel van olmesartan 2 uur na inname bij gezonde personen, patiënten met een lichte leverfunctiestoornissen en patiënten met matige

leverfunctiestoornissen was resp. 0,26%, 0,34% en 0,41%. Na herhaalde toediening waren de gemiddelde AUC-waarden van olmesartan 65% hoger bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis in vergelijking met gezonde personen uit de controlegroep. De gemiddelde C_{max} -waarden voor olmesartan bij de patiënten met een leverfunctiestoornis en gezonde personen waren gelijk. Olmesartanmedoxomil is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (zie rubrieken 4.2, 4.4).

Er zijn zeer beperkte klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot de toediening van amlodipine aan patiënten met leverinsufficiëntie. De klaring van amlodipine is verminderd en de halfwaardetijd is verlengd bij patiënten met leverfunctiestoornissen, waardoor de AUC met ongeveer 40-60% toeneemt (zie rubrieken 4.2, 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gezien het non-klinische toxiciteitsprofiel van beide bestanddelen wordt er geen exacerbatie van de toxiciteit van de combinatie verwacht, aangezien elke stof een ander doelorgaan heeft, d.w.z. de nieren voor olmesartanmedoxomil en het hart voor amlodipine.

Tijdens een 3 maanden durend onderzoek bij ratten naar de toxiciteit van herhaalde orale toediening van olmesartanmedoxomil/amlodipine als combinatie, werden de volgende veranderingen waargenomen: afname van de parameters die met het aantal rode bloedcellen samenhangen en veranderingen in de nieren die geïnduceerd zouden kunnen zijn door de olmesartanmedoxomil-component; veranderingen in de darmen (lumendilatatie en verdikking van het diffuse mucosa in het ileum en het colon), de bijniere (hypertrofie van de glomerulaire corticale cellen en vacuolisatie van de fasciculaire corticale cellen) en hypertrofie van de afvoergangen van de borstklieren die geïnduceerd zouden kunnen zijn door de amlodipine-component. Deze veranderingen leidden niet tot toename van de eerder beschreven en bestaande toxiciteit van de individuele middelen en induceerden ook geen nieuwe toxiciteit. Er werden geen toxicologisch-synergistische effecten waargenomen.

Olmesartanmedoxomil (actief bestanddeel van Olmesartan/Amlodipine AB)

In chronisch toxiciteitsonderzoek bij ratten en honden vertoonde olmesartanmedoxomil soortgelijke effecten als andere AT_1 receptor antagonist en ACE-remmers: toename van ureum (BUN, Blood Urea Nitrogen) en creatinine; vermindering van het hartgewicht; reductie van de rode bloedcel parameters (erythrocyten, haemoglobine, haematocriet); histologische indicaties van nierbeschadiging (regeneratieve lesies van het nierepitheel, verdikking van het basaalmembraan, tubulaire dilatatie). Deze bijwerkingen, die veroorzaakt worden door de farmacologische werking van olmesartanmedoxomil, zijn ook opgetreden in preklinische onderzoeken met andere AT_1 receptorantagonisten en ACE-remmers en zij kunnen worden verminderd door gelijktijdige orale toediening van natriumchloride. In beide diersoorten werd een toename van de plasma-renineactiviteit van renine en een hypertrofie/hyperplasie van de juxtaglomerulaire cellen in de nier waargenomen. Deze veranderingen, die een kenmerkend effect van de klasse van de ACE-remmers en van andere antagonist van de AT_1 -receptoren zijn, lijken niet klinisch relevant te zijn.

Net als bij andere AT_1 receptorantagonisten blijkt olmesartanmedoxomil de incidentie van chromosomale breuken in *in vitro* celculturen te doen toenemen. Er werden geen relevante effecten waargenomen in diverse *in vivo* onderzoeken met zeer hoge orale doseringen tot 2000 mg/kg olmesartanmedoxomil. De complete data van een uitgebreid genotoxiciteitsonderzoek suggereren dat het zeer onwaarschijnlijk is dat olmesartan genotoxische effecten zal hebben in geval van klinisch gebruik.

Olmesartanmedoxomil was niet carcinogeen, noch bij ratten in een 2 jaar durend onderzoek, noch bij muizen in twee 6 maanden durende carcinogeniciteitsonderzoeken bij transgene muizen.

In een voortplantingsonderzoek bij ratten had olmesartanmedoxomil geen invloed op de fertiliteit en was er geen bewijs voor enig teratogeen effect. Net als bij andere angiotensine-II-antagonisten geldt

dat de overleving van nageslacht verminderde na blootstelling aan olmesartanmedoxomil en dat nierbekkendilatatie werd waargenomen na blootstelling van de moederdieren in late fasen van zwangerschap en bij borstvoeding. Net als bij andere antihypertensiva het geval is, werd aangetoond dat olmesartanmedoxomil toxischer is voor zwangere konijnen dan voor zwangere ratten, maar er was geen indicatie van enig foetotoxisch effect.

Amlodipine (actief bestanddeel van Olmesartan/Amlodipine AB)

Reproductieve toxicologie

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

Verminderde vruchtbaarheid

Er was geen sprake van een effect op de vruchtbaarheid van ratten die waren behandeld met amlodipine (mannetjes gedurende 64 dagen en vrouwtjes gedurende 14 dagen voorafgaand aan het paren) bij doses tot 10 mg amlodipine/kg/dag (ongeveer 8 keer* de maximale aanbevolen dosis bij de mens van 10 mg/dag op basis van mg/m²). In een ander onderzoek bij ratten, waarin mannelijke ratten gedurende 30 dagen werden behandeld met een dosis amlodipinebesilaat die vergelijkbaar is met de dosis bij de mens op een mg/kg basis, werd een afname van het follikelstimulerend hormoon en van testosteron in het plasma gevonden en ook verlagingen van de spermadichtheid en van het aantal volledig ontwikkelde spermatiden en Sertoli-cellen.

Carcinogenese, mutagenese

Ratten en muizen die gedurende twee jaar werden behandeld met amlodipine in de voeding, in concentraties die waren berekend om dagelijkse doseringswaarden te bieden van 0,5, 1,25 en 2,5 mg/kg/dag, vertoonden geen aanwijzingen van carcinogeniteit. De hoogste dosis (voor muizen vergelijkbaar met, en voor ratten tweemaal* de maximale aanbevolen klinische dosis van 10 mg op basis van mg/m²) lag voor muizen, maar niet voor ratten, dicht bij de maximaal verdraagbare dosis. Onderzoeken naar de mutageniteit vertoonden noch op gen-, noch op chromosoomniveau geneesmiddelgerelateerde effecten.

*Op basis van een patiëntgewicht van 50 kg

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Cellulose, microkristallijn (graad 101 & graad 102)
Zetmeel, pregelatiniseerd (maïs)
Natriumcroscarmellose
Watervrij colloidaal siliciumdioxide
Lactose
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Polyvinylalcohol (gedeeltelijk gehydrolyseerd)
Titaandioxide (E171)
Talk
Macrogol 4000
Geel ijzeroxide (E172) (alleen voor 40mg/5 mg)
Rood ijzeroxide (E172) (alleen voor 40mg/5 mg)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Olmesartan/Amlodipine AB filmomhulde tabletten is beschikbaar in een doorzichtige PVC/PVdC-aluminiumfolie blisterverpakking.

Verpakkingsgrootten:

14, 28, 30, 56, 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

Aurobindo N.V., E. Demunterlaan 5 box 8, 1090 Brussel

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

Olmesartan/Amlodipine AB 20 mg/5 mg filmomhulde tabletten: BE592382

Olmesartan/Amlodipine AB 40 mg/5 mg filmomhulde tabletten: BE592391

Olmesartan/Amlodipine AB 40 mg/10 mg filmomhulde tabletten: BE592400

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 12/2024.

Datum van goedkeuring: 08/2025.