

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 20/5/12,5 mg filmomhulde tabletten
Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/5/12,5 mg filmomhulde tabletten
Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/10/12,5 mg filmomhulde tabletten
Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/5/25 mg filmomhulde tabletten
Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/10/25 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 20/5/12,5 mg filmomhulde tabletten:
Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg olmesartan medoxomil, 5 mg amlodipine (onder de vorm van amlodipinebesilaat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Hulpstof met bekend effect

Eén filmomhulde tablet bevat 99,30 mg lactose (als monohydraat).

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/5/12,5 mg filmomhulde tabletten:

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg olmesartan medoxomil, 5 mg amlodipine (onder de vorm van amlodipinebesilaat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Hulpstof met bekend effect

Eén filmomhulde tablet bevat 217,07 mg lactose (als monohydraat).

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/10/12,5 mg filmomhulde tabletten:

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg olmesartan medoxomil, 10 mg amlodipine (onder de vorm van amlodipinebesilaat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Hulpstof met bekend effect

Eén filmomhulde tablet bevat 210,48 mg lactose (als monohydraat).

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/5/25 mg filmomhulde tabletten:

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg olmesartan medoxomil, 5 mg amlodipine (onder de vorm van amlodipinebesilaat) en 25 mg hydrochloorthiazide.

Hulpstof met bekend effect

Eén filmomhulde tablet bevat 205,19 mg lactose (als monohydraat).

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/10/25 mg filmomhulde tabletten:

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg olmesartan medoxomil, 10 mg amlodipine (onder de vorm van amlodipinebesilaat) en 25 mg hydrochloorthiazide.

Hulpstof met bekend effect

Eén filmomhulde tablet bevat 198,61 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 20/5/12,5 mg filmomhulde tabletten zijn lichtoranje, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met een diameter van $8,1 \pm 0,2$ mm.

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/5/12,5 mg filmomhulde tabletten zijn lichtgele, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met een diameter van $11,1 \pm 0,2$ mm.

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/10/12,5 mg filmomhulde tabletten zijn grijs-rode, ronde,

biconvexe filmomhulde tabletten met een diameter van $11,1 \pm 0,2$ mm.

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/5/25 mg filmomhulde tabletten zijn lichtgele, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten met een breukstreep aan één zijde en een lengte van $16,4 \pm 0,2$ mm. De breukstreep dient niet om de tablet te breken.

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/10/25 mg filmomhulde tabletten zijn grijs-rode, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten met een breukstreep aan één zijde en een lengte van $16,4 \pm 0,2$ mm. De breukstreep dient niet om de tablet te breken.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

Add-on therapie

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG is aangewezen bij volwassen patiënten van wie de bloeddruk onvoldoende onder controle is met olmesartan medoxomil en amlodipine, ingenomen als een tweecomponentenpreparaat.

Substitutietherapie

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG is aangewezen als substitutietherapie bij volwassen patiënten van wie de bloeddruk onder controle is met een combinatie van olmesartan medoxomil, amlodipine en hydrochloorthiazide, ingenomen als een duopreparaat (olmesartan medoxomil en amlodipine of olmesartan medoxomil en hydrochloorthiazide) met een monopreparaat (hydrochloorthiazide of amlodipine).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dosis Olmesartan/Amlodipine/HCT EG is 1 tablet per dag.

Add-on therapie

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 20/5/12,5 mg mag worden gegeven aan patiënten van wie de bloeddruk onvoldoende onder controle is met olmesartan medoxomil 20 mg en amlodipine 5 mg, toegediend als een tweecomponentenpreparaat.

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/5/12,5 mg mag worden gegeven aan patiënten van wie de bloeddruk onvoldoende onder controle is met olmesartan medoxomil 40 mg en amlodipine 5 mg, toegediend als een tweecomponentenpreparaat, of aan patiënten van wie de bloeddruk onvoldoende onder controle is met olmesartan/amlodipine/HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg.

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

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/10/12,5 mg mag worden gegeven aan patiënten van wie de bloeddruk onvoldoende onder controle is met olmesartan medoxomil 40 mg en amlodipine 10 mg, toegediend als een tweecomponentenpreparaat, of met olmesartan/amlodipine/HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg.

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/10/25 mg mag worden gegeven aan patiënten van wie de bloeddruk onvoldoende onder controle is met olmesartan/amlodipine/HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg of olmesartan/amlodipine/HCT 40 mg/5 mg/25 mg.

Aanbevolen wordt een stapsgewijze titratie van de individuele componenten uit te voeren alvorens op de driecomponentencombinatie over te schakelen. Als het klinisch aangewezen is, mag er direct worden overgeschakeld van de tweecomponentencombinatie naar de

driecomponentencombinatie.

Substitutietherapie

Patiënten die onder controle zijn met een vaste dosis olmesartan medoxomil, amlodipine en hydrochloorthiazide, waarbij de 3 componenten gelijktijdig ingenomen worden als een duopreparaat (olmesartan medoxomil en amlodipine of olmesartan medoxomil en hydrochloorthiazide) met een monopreparaat (hydrochloorthiazide of amlodipine) mogen overgeschakeld worden op Olmesartan/Amlodipine/HCT EG, met behoud van dezelfde dosis van elk van de componenten.

De maximale aanbevolen dosis Olmesartan/Amlodipine/HCT EG is 40/10/25 mg per dag.

Ouderen (65 jaar of ouder)

Voorzichtigheid, waaronder frequentere controle van de bloeddruk, wordt aanbevolen bij ouderen, vooral bij de maximale dosis Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/10/25 mg per dag. Elke dosisverhoging bij ouderen moet met de nodige voorzichtigheid gebeuren (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Er is slechts een zeer beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar over het gebruik van Olmesartan/Amlodipine/HCT EG bij patiënten van 75 jaar of ouder. Uiterste voorzichtigheid, waaronder frequentere controle van de bloeddruk, wordt aanbevolen.

Nierinsufficiëntie

De maximale dosis bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van 30-60 ml/min) is Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 20/5/12,5 mg gezien de beperkte ervaring met 40 mg olmesartan medoxomil in deze patiëntengroep.

Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie wordt controle van de kalium- en creatininespiegels in het serum aanbevolen.

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

Leverinsufficiëntie

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Bij patiënten met matige leverinsufficiëntie mag de maximale dosis Olmesartan/Amlodipine/HCT EG niet hoger zijn dan 20/5/12,5 mg per dag. Bij patiënten met leverinsufficiëntie wordt nauwgezette controle van de bloeddruk en de nierfunctie aanbevolen. Zoals voor alle calciumantagonisten geldt, is de halfwaardetijd van amlodipine verlengd bij patiënten met een verminderde leverfunctie en dosisaanbevelingen werden nog niet vastgesteld. Daarom moet Olmesartan/Amlodipine/HCT EG met de nodige voorzichtigheid worden toegediend aan deze patiënten. De farmacokinetiek van amlodipine is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Bij patiënten met leverinsufficiëntie moet de therapie met de laagst mogelijke dosis amlodipine worden opgestart en moet het optitreren langzaam gebeuren.

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

Pediatrische patiënten

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten jonger dan 18 jaar bij gebrek aan informatie over de veiligheid en werkzaamheid.

Wijze van toediening

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

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, voor dihydropyridinederivaten, voor stoffen

afgeleid van sulfonamide (want hydrochloorthiazide is een van sulfonamide afgeleid geneesmiddel) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Ernstige nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Refractaire hypokaliëmie, hypercalciëmie, hyponatriëmie en symptomatische hyperurikemie.

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

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

Gelijktijdig gebruik van olmesartan/amlodipine/HCT 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 olmesartan/amlodipine/HCT amlodipine bevat, is het gecontra-indiceerd bij patiënten met:

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met hypovolemie of natriumdepletie

Symptomatische hypotensie kan voorkomen bij patiënten met volume- en/of natriumdepletie ten gevolge van een doorgedreven diureticatherapie, een zoutarm dieet, diarree of braken, vooral na de eerste dosis. Correctie van deze conditie alvorens olmesartan/amlodipine/HCT toe te dienen of nauwlettend medisch toezicht bij het begin van de behandeling wordt aanbevolen.

Overige aandoeningen met stimulatie van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem

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

Renovasculaire hypertensie

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

Nierinsufficiëntie en niertransplantatie

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

Het gebruik van olmesartan/amlodipine/HCT wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Een aan thiazidediuretica geassocieerde azotemie kan optreden bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Indien progressieve nierinsufficiëntie manifest wordt, dient de behandeling nauwkeurig te worden herbeoordeeld en zal het stoppen van de diuretische therapie worden overwogen.

Er is geen ervaring met de toediening van olmesartan/amlodipine/HCT aan patiënten die kort geleden een niertransplantatie hebben ondergaan of bij patiënten met terminale

nierinsufficiëntie (d.w.z. creatinineklaring < 12 ml/min).

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

Er is bewijs dat gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) verhoogt. 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 dienen de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig en nauwgezet te worden gecontroleerd.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten mogen niet gelijktijdig worden gebruikt bij patiënten met diabetische nefropathie.

Leverinsufficiëntie

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

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

Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van olmesartan/amlodipine/HCT aan patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie.

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

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie dient amlodipine aan de ondergrens van het doseringsbereik te worden geïnitieerd en dient voorzichtigheid te worden betracht, zowel bij de start van de behandeling als bij een verhoging van de dosis.

Het gebruik van olmesartan/amlodipine/HCT is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, cholestase of galwegobstructie (zie rubriek 4.3).

Aorta- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Aangezien olmesartan/amlodipine/HCT amlodipine bevat, is – net als bij andere vasodilatoren – speciale voorzichtigheid geboden bij patiënten met aorta- of mitralisklepstenose of obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

Primair aldosteronisme

Patiënten met primair aldosteronisme reageren in het algemeen niet op antihypertensiva die hun werking uitoefenen door remming van het renine-angiotensinesysteem. Daarom wordt het gebruik van olmesartan/amlodipine/HCT bij dergelijke patiënten niet aanbevolen.

Metabole en endocriene effecten

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

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

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

Verstoorde elektrolytenbalans

Zoals bij alle patiënten die een behandeling met diuretica krijgen, dient periodieke bepaling van serumelektrolyten te worden uitgevoerd met gepaste tussentijden.

Thiaziden, waaronder hydrochloorthiazide, kunnen een verstoring van de vocht- of elektrolytenbalans veroorzaken (inclusief hypokaliëmie, hyponatriëmie en hypochloremische

alkalose). Signalen die wijzen op een verstoorde vocht- of elektrolytenbalans zijn een droge mond, dorst, zwakte, lethargie, sufheid, rusteloosheid, spierpijn of -krampen, vermoeide spieren, hypotensie, oligurie, tachycardie en maag-darmstoornissen zoals misselijkheid of braken (zie rubriek 4.8).

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

Omgekeerd kan door antagonisme ter hoogte van de angiotensine II-receptoren (AT₁) via de olmesartan medoxomil component van olmesartan/amlodipine/HCT hyperkaliëmie optreden, vooral bij nierinsufficiëntie en/of hartfalen en diabetes mellitus. Bij risicopatiënten wordt nauwgezette controle van het serumkalium aanbevolen. Wanneer kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of zoutvervangers die kalium bevatten en andere geneesmiddelen die de kaliumspiegel in het serum kunnen verhogen (bv. heparine) samen met olmesartan/amlodipine/HCT worden toegediend, dient dit met de nodige voorzichtigheid en met frequente controle van de kaliumspiegels te gebeuren (zie rubriek 4.5).

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

Thiaziden kunnen de calciumexcretie in de urine verminderen en een tijdelijke, lichte verhoging van het serumcalcium veroorzaken, zonder bekende stoornissen van het calciummetabolisme. Hypercalciëmie kan een symptoom zijn van verborgen hyperparathyreoïdie. Thiaziden moeten worden gestaakt voordat de bijnierfunctie wordt getest.

Er is aangetoond dat thiaziden de excretie van magnesium in de urine verhogen, wat tot hypomagnesiëmie kan leiden.

Bij warm weer kan bij oedemateuze patiënten verdunningshyponatriëmie optreden.

Lithium

Zoals met andere angiotensine II-receptorantagonisten wordt gelijktijdige toediening van olmesartan/amlodipine/HCT en lithium niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Hartfalen

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

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

Patiënten met hartfalen dienen met voorzichtigheid te worden behandeld. In een placebogecontroleerde langetermijnstudie met amlodipine bij patiënten met ernstig hartfalen (NYHA III en IV) was de gemelde incidentie van longoedeem hoger in de amlodipinegroep dan in de placebogroep (zie rubriek 5.1). Calciumantagonisten, waaronder amlodipine, dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met congestief hartfalen aangezien ze het risico op toekomstige cardiovasculaire voorvallen en mortaliteit mogelijk verhogen.

Spruwachtige enteropathie

In zeer zeldzame gevallen werd enkele maanden of jaren na het starten van olmesartan ernstige, chronische diarree met substantieel gewichtsverlies gemeld bij patiënten die deze stof innamen; mogelijk werd dit veroorzaakt door een lokale, vertraagde overgevoelighedsreactie. Darmbiopsen van patiënten toonden vaak velleuze atrofie aan. Als

een patiënt deze symptomen ontwikkelt tijdens de behandeling met olmesartan, en in afwezigheid van andere duidelijke etiologieën, dient de behandeling met olmesartan onmiddellijk te worden gestopt en mag ze niet opnieuw worden gestart. Als de diarree niet verbetert in de week na de stopzetting, dient nader advies van een specialist (bv. een gastro-enteroloog) te worden overwogen.

Choroïdale effusie, acute myopie en secundair geslotenkamerhoekglaucoom

Hydrochloorthiazide, een sulfonamide, kan een idiosyncratische reactie veroorzaken, wat tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, acute tijdelijke myopie en acuut geslotenkamerhoekglaucoom kan leiden. Symptomen hiervan zijn een acuut verminderd zicht of oogpijn. Kenmerkend is dat deze symptomen optreden binnen enkele uren tot weken na de eerste inname van het geneesmiddel. Onbehandeld acuut geslotenkamerhoekglaucoom kan tot blijvend gezichtsverlies leiden. Als eerste stap moet de behandeling met hydrochloorthiazide zo snel mogelijk worden stopgezet. Onmiddellijke medische of chirurgische behandeling dient te worden overwogen als de intraoculaire druk niet onder controle kan worden gebracht. Een voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamiden of penicilline is een risicoverhogende factor om acuut geslotenkamerhoekglaucoom te ontwikkelen (zie rubriek 4.8).

Zwangerschap

Angiotensine II-receptorantagonisten mogen niet tijdens de zwangerschap worden opgestart. Tenzij voortzetting van de behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten als essentieel wordt beschouwd, moeten patiënten die zwanger willen worden overschakelen op een alternatieve antihypertensieve behandeling met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten onmiddellijk worden stopgezet en moet zo nodig een alternatieve behandeling worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Pediatrische patiënten

Olmesartan/amlodipine/HCT is niet geïndiceerd bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

Ouderen

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

Fotosensibiliteit

Met thiazidediuretica werden gevallen van fotosensibiliteitsreacties gemeld (zie rubriek 4.8). Als er tijdens de behandeling met olmesartan/amlodipine/HCT een lichtgevoeligheidsreactie optreedt, wordt stopzetting van de behandeling aanbevolen. Wanneer nieuwe toediening van het diureticum noodzakelijk wordt geacht, wordt aangeraden de blootgestelde oppervlakken tegen de zon of tegen kunstmatige UVA-stralen te beschermen.

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 (HCT) waargenomen in twee epidemiologische studies op basis van het Deense Nationale Kankerregister. De fotosensibiliserende werking van HCT zou kunnen werken als een mogelijk mechanisme voor NMSC.

Patiënten die HCT innemen moeten worden geïnformeerd over het risico op NMSC en moeten worden geadviseerd hun huid regelmatig op nieuwe laesies te controleren en verdachte huidlaesies onmiddellijk te melden. Er dienen mogelijke preventieve maatregelen zoals beperkte blootstelling aan zonlicht en UV-straling en, in het geval van blootstelling, adequate 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 HCT bij patiënten die eerder NMSC hebben gehad moet mogelijk ook worden heroverwogen (zie ook

rubriek 4.8).

Overige

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

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

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

Net als bij alle andere angiotensine II-receptorantagonisten is het bloeddrukverlagende effect van olmesartan iets minder sterk bij zwarte patiënten dan bij patiënten met een lichte huidskleur. Nochtans werd dit effect tijdens geen van de drie klinische studies met olmesartan/amlodipine/HCT waaraan zwarte patiënten deelnamen (30%) opgemerkt (zie ook rubriek 5.1).

Acute respiratoire toxiciteit

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

Intestinaal angio-oedeem

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

Hulpstoffen

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 die verband houden met de olmesartan/amlodipine/HCT-combinatie

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

Lithium

Omkeerbare verhoogde lithiumconcentraties in het serum en toxiciteit zijn gemeld bij gelijktijdige toediening van lithium met ACE-remmers en, in zeldzame gevallen, met angiotensine II-receptorantagonisten. Bovendien verminderen thiaziden de renale klaring van lithium waardoor het risico op lithiumtoxiciteit verhoogd kan zijn. Daarom wordt gelijktijdig gebruik van olmesartan/amlodipine/HCT en lithium niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Als gebruik van de combinatie noodzakelijk blijkt te zijn, wordt nauwgezette controle van de

lithiumspiegels in het serum aanbevolen.

Gelijktijdig gebruik waarbij voorzichtigheid is geboden

Baclofen

Versterking van het antihypertensieve effect kan voorkomen.

Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen

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

Bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie (bv. gedehydrateerde patiënten of ouderen met een verminderde nierfunctie) kan gelijktijdige toediening van angiotensine II-receptorantagonisten en cyclo-oxygenaseremmers resulteren in een verdere verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen, dat gewoonlijk reversibel is. Daarom dient de combinatie, vooral bij ouderen, met voorzichtigheid te worden toegediend. De patiënten moeten voldoende vocht krijgen en er moet aan gedacht worden om de nierfunctie te controleren na het opstarten van een gelijktijdige behandeling en periodiek daarna.

Gelijktijdig gebruik waarmee rekening dient te worden gehouden

Amifostine

Versterking van het antihypertensieve effect kan voorkomen.

Andere antihypertensiva

Het bloeddrukverlagende effect van olmesartan/amlodipine/HCT kan worden versterkt door gelijktijdig gebruik van andere antihypertensiva.

Alcohol, barbituraten, narcotica of antidepressiva

Versterking van orthostatische hypotensie kan voorkomen.

Mogelijke interacties die verband houden met olmesartan medoxomil

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij gecombineerd gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en aliskiren gepaard gaat 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 inwerkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Geneesmiddelen die de kaliumspiegels beïnvloeden

Gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangers die kalium bevatten of andere geneesmiddelen die de kaliumspiegel kunnen verhogen (bv. heparine, ACE-remmers) kan leiden tot een verhoogde kaliumspiegel in het serum (zie rubriek 4.4). Als geneesmiddelen die de kaliumspiegel beïnvloeden in combinatie met olmesartan/amlodipine/HCT moeten worden voorgeschreven, wordt controle van de kaliumplasmaconcentratie aanbevolen.

Aanvullende informatie

Galzuurbindend middel colesevelam

Gelijktijdige toediening van het galzuurbindend middel colesevelam hydrochloride vermindert de systemische blootstelling en de piekplasmaconcentratie van olmesartan en vermindert de

$t_{1/2}$. De geneesmiddeleninteractie daalt wanneer olmesartan medoxomil ten minste 4 uur voor colesevelam hydrochloride werd toegediend. Het moet overwogen worden om olmesartan medoxomil ten minste 4 uur voor colesevelam hydrochloride toe te dienen (zie rubriek 5.2). Na behandeling met een antacidum (aluminiummagnesiumhydroxide) werd een bescheiden afname van de biologische beschikbaarheid van olmesartan waargenomen.

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

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

Olmesartan had *in vitro* geen klinisch relevante remmende effecten op de humane cytochroom P450-enzymen 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4, en had geen of een minimale inducerende effecten op de activiteit van het cytochroom P450 bij ratten. Er worden geen klinisch relevante interacties verwacht tussen olmesartan en geneesmiddelen die door bovengenoemde cytochroom P450-enzymen worden gemetaboliseerd.

Mogelijke interacties die verband houden met amlodipine

Gelijktijdig gebruik waarbij voorzichtigheid is geboden

Effecten van andere geneesmiddelen op amlodipine

CYP3A4-remmers

Gelijktijdig gebruik van amlodipine met sterke of matige CYP3A4-remmers (proteaseremmers, azoolantimycotica, macroliden zoals erythromycine of clarithromycine, verapamil of diltiazem) kan de blootstelling aan amlodipine significant verhogen. Bij ouderen kan het klinisch effect van deze farmacokinetische veranderingen meer uitgesproken zijn. Er bestaat een verhoogd risico op hypotensie. Nauwgezette observatie van de patiënten wordt aanbevolen en een dosisaanpassing kan derhalve noodzakelijk zijn.

CYP3A4-inductoren

Bij gelijktijdige toediening van bekende inductoren van CYP3A4 kan de plasmaconcentratie van amlodipine variëren. Daarom dient de bloeddruk te worden gecontroleerd en moet een dosisaanpassing worden overwogen zowel tijdens als na gelijktijdig gebruik van medicatie, in het bijzonder met sterke CYP3A4-inductoren (bv. rifampicine, *Hypericum perforatum*). Toediening van amlodipine met pompelmoes of pompelmoessap wordt niet aanbevolen omdat bij sommige patiënten de biologische beschikbaarheid hierdoor kan toenemen waardoor het bloeddrukverlagend effect wordt versterkt.

Dantroleen (infusie)

Bij dieren worden letaal ventrikelfibrilleren en cardiovasculaire collaps waargenomen samen met hyperkaliëmie na toediening van verapamil en intraveneus dantroleen. Wegens het risico op hyperkaliëmie wordt aanbevolen om gelijktijdige toediening van calciumantagonisten 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

De bloeddrukverlagende effecten van amlodipine versterken de bloeddrukverlagende effecten van andere antihypertensiva.

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

Simvastatine

Gelijktijdige toediening van meerdere doses van 10 mg amlodipine en 80 mg simvastatine resulteerde in een toename van de blootstelling aan simvastatine met 77% vergeleken met simvastatine alleen. Beperk de dosis simvastatine bij patiënten die amlodipine gebruiken tot 20 mg per dag.

Tacrolimus

Er is een risico op verhoogde bloedspiegels van tacrolimus bij gelijktijdige toediening met amlodipine. Als patiënten die met tacrolimus worden behandeld amlodipine toegediend krijgen, moeten de bloedspiegels van tacrolimus gecontroleerd worden en moet de dosis zo nodig worden aangepast om tacrolimustoxiciteit te vermijden.

Ciclosporine

In een prospectief onderzoek bij patiënten met een niertransplantaat werd een stijging van de dalconcentraties ciclosporine met gemiddeld 40% waargenomen bij gelijktijdig gebruik met amlodipine. Gelijktijdige toediening van olmesartan/amlodipine/HCT en ciclosporine kan de blootstelling aan ciclosporine verhogen. Bij gelijktijdig gebruik moeten de dalconcentraties ciclosporine worden gecontroleerd en moet de dosis ciclosporine zo nodig worden verlaagd.

Mogelijke interacties die verband houden met hydrochloorthiazide

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

Geneesmiddelen die de kaliumspiegels beïnvloeden

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

Gelijktijdig gebruik waarbij voorzichtigheid is geboden

Calciumzouten

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

Colestyramine en colestipolharsen

Anionuitwisselende harsen verminderen de absorptie van hydrochloorthiazide.

Digitalisglycosiden

Door thiaziden geïnduceerde hypokaliëmie of hypomagnesiëmie kan het ontstaan van door digitalis geïnduceerde hartritmestoornissen in de hand werken.

Geneesmiddelen die worden beïnvloed door kaliumstoornissen in het serum

Regelmatige controle van de kaliumspiegel in het serum en een ECG worden aanbevolen als olmesartan/amlodipine/HCT wordt toegediend met geneesmiddelen die worden beïnvloed door kaliumstoornissen in het serum (bv. digitalisglycosiden en antiaritmica) en met de volgende geneesmiddelen die torsades de pointes (ventriculaire tachycardie) induceren (waaronder enkele antiaritmica), omdat hypokaliëmie het risico op torsades de pointes (ventriculaire tachycardie) verhoogt:

- klasse Ia-antiaritmica (bv. kinidine, hydrokinidine, disopyramide)
- klasse III-antiaritmica (bv. amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide)
- sommige antipsychotica (bv. thioridazine, chloorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, cyamemazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, haloperidol, droperidol)
- andere (bv. bepridil, cisapride, difemanil, erythromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparflaxacine, terfenadine, vincamycine IV)

Niet-depolariserende skeletspierrelaxantia (bv. tubocurarine)

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

Anticholinergica (bv. atropine, biperideen)

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

Antidiabetica (orale geneesmiddelen en insuline)

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

Metformine

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

Bètablokkers en diazoxide

Thiaziden kunnen het hyperglykemische effect van bètablokkers en diazoxide versterken.

Pressoramines (bv. noradrenaline)

Het effect van pressoramines kan verminderen.

Geneesmiddelen voor de behandeling van jicht (probenecide, sulfinpyrazon en allopurinol)

Een dosisaanpassing van uricosurische geneesmiddelen kan nodig zijn aangezien hydrochloorthiazide de urinezuurspiegel in het serum kan verhogen. Een verhoging van de dosis probenecide of sulfinpyrazon kan nodig zijn. Gelijktijdige toediening van een thiazide kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties op allopurinol verhogen.

Amantadine

Thiaziden kunnen het risico van bijwerkingen veroorzaakt door amantadine verhogen.

Cytotoxische middelen (bv. cyclofosfamide, methotrexaat)

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

Salicylaten

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

Methyldopa

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

Ciclosporine

Gelijktijdige behandeling met ciclosporine kan het risico van hyperurikemie en jichtachtige complicaties verhogen.

Tetracyclines

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van olmesartan/amlodipine/HCT is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en het

derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Gezien de effecten van de afzonderlijke componenten van dit combinatieproduct op de zwangerschap wordt het gebruik van olmesartan/amlodipine/HCT niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4).

Olmesartan medoxomil

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

De epidemiologische bewijzen inzake het teratogeniciteitsrisico na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap zijn niet afdoende; een licht verhoogd risico kan evenwel niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico met angiotensine II-antagonisten, kunnen voor deze geneesmiddelenklasse gelijkaardige risico's bestaan. Tenzij voortzetting van de behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten als essentieel wordt beschouwd, moeten patiënten die zwanger willen worden overschakelen op een alternatieve antihypertensieve behandeling met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten onmiddellijk worden stopgezet en moet zo nodig een alternatieve behandeling worden gestart.

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

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

Zuigelingen van wie de moeder angiotensine II-receptorantagonisten heeft ingenomen, moeten van nabij worden opgevolgd voor hypotensie (zie ook rubrieken 4.3 en 4.4).

Hydrochloorthiazide

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

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

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

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

Amlodipine

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

Borstvoeding

Het gebruik van olmesartan/amlodipine/HCT tijdens de borstvoeding wordt niet aanbevolen. Alternatieve behandelingen met een beter aangetoond veiligheidsprofiel tijdens de borstvoeding verdienen de voorkeur, vooral bij pasgeboren of premature zuigelingen.

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

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

Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden in de humane moedermelk uitgescheiden. Thiaziden, in hoge doses, leiden tot een uitgesproken diurese en dat kan de melkproductie verhinderen.

Het gebruik van olmesartan/amlodipine/HCT tijdens de periode van borstvoeding wordt niet aangeraden. Als olmesartan/amlodipine/HCT tijdens de periode van borstvoeding wordt gebruikt, moet de dosis zo laag mogelijk worden gehouden.

Vruchtbaarheid

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

De klinische gegevens over het potentiële effect van amlodipine op de vruchtbaarheid zijn ontoereikend. In een studie met ratten werden nadelige effecten op de mannelijke vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

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

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

Er dient echter rekening mee te worden gehouden dat bij patiënten die met antihypertensiva worden behandeld soms duizeligheid, hoofdpijn, misselijkheid of vermoeidheid kunnen optreden. Deze kunnen het reactievermogen verminderen. Voorzichtigheid is geboden, zeker bij aanvang van de behandeling.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van olmesartan/amlodipine/HCT werd in klinische studies onderzocht bij 7826 patiënten die olmesartan medoxomil innamen samen met amlodipine en hydrochloorthiazide.

De bijwerkingen die gemeld werden tijdens klinische studies, veiligheidsstudies na de commercialisatie alsook de spontane meldingen werden samengevat in tabel 1 voor olmesartan/amlodipine/HCT alsook voor de individuele componenten, olmesartan medoxomil, amlodipine en hydrochloorthiazide, op basis van hun bekend individueel veiligheidsprofiel.

De bijwerkingen die het meest werden gemeld tijdens behandeling met olmesartan/amlodipine/HCT zijn perifeer oedeem, hoofdpijn en duizeligheid.

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

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)

Tabel 1: Overzicht van de bijwerkingen met olmesartan/amlodipine/HCT en de individuele componenten

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie			
		Olmesartan/amlodipine/HCT	Olmesartan	Amlodipine	HCT
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie van de bovenste luchtwegen	Vaak			
	Nasofaryngitis	Vaak			

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie			
		Olmesartan/amlodipine/HCT	Olmesartan	Amlodipine	HCT
	Urineweginfectie	Vaak	Vaak		
	Sialadenitis				Zelden
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)				Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Leukopenie			Zeer zelden	Zelden
	Trombocytopenie		Soms	Zeer zelden	Zelden
	Beenmergdepressie				Zelden
	Neutropenie/Agranulocytose				Zelden
	Hemolytische anemie				Zelden
	Aplastische anemie				Zelden
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylactische reactie		Soms		
	Overgevoeligheid voor het geneesmiddel			Zeer zelden	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperkaliëmie	Soms	Zelden		
	Hypokaliëmie	Soms			Vaak
	Anorexia				Soms
	Glycosurie				Vaak
	Hypercalciëmie				Vaak
	Hyperglykemie			Zeer zelden	Vaak
	Hypomagnesiëmie				Vaak
	Hyponatriëmie				Vaak
	Hypochloremie				Vaak
	Hypertriglyceridemie		Vaak		Zeer vaak
	Hypercholesterolemie				Zeer vaak
	Hyperurikemie		Vaak		Zeer vaak
	Hypochloremische alkalose				Zeer zelden
	Hyperamylasemie				Vaak
Psychische stoornissen	Verwardheid			Zelden	Vaak
	Depressie			Soms	Zelden
	Apathie.				Zelden
	Pikkelbaarheid			Soms	
	Rusteloosheid				Zelden
	Stemmingswisselingen (waaronder angst)			Soms	
	Slaapstoornissen (waaronder slapeloosheid)			Soms	Zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak
	Hoofdpijn	Vaak	Vaak	Vaak	Zelden
	Posturale duizeligheid	Soms			

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie			
		Olmesartan/amlodipine/HCT	Olmesartan	Amlodipine	HCT
	Presyncope	Soms			
	Dysgeusie			Soms	
	Hypertonie			Zeer zelden	
	Hypo-esthesie			Soms	
	Paresthesie			Soms	Zelden
	Perifere neuropathie			Zeer zelden	
	Somnolentie			Vaak	
	Syncope			Soms	
	Convulsies				Zelden
	Verlies van eetlust				Soms
	Tremor			Soms	
	Extrapiramidale stoornis			Niet bekend	
Oogaandoeningen	Visusstoornis (waaronder diplopie, wazig zicht)			Vaak	Zelden
	Verminderde productie van traanvocht				Zelden
	Verergering van myopie				Soms
	Xanthopsie				Zelden
	Choroïdale effusie, acute myopie, acute geslotenkamerhoekglaucoom (zie rubriek 4.4.)				Niet bekend
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vertigo	Soms	Soms		Zelden
	Tinnitus			Soms	
Hartaandoeningen	Palpitaties	Vaak		Vaak	
	Tachycardie	Soms			
	Myocardinfarct			Zeer zelden	
	Hartritmestoornis (waaronder bradycardie, ventrikeltachycardie en atriumfibrilleren)			Soms	Zelden
	Angina pectoris		Soms	soms (incl. verergering van angina pectoris)	
Bloedvataandoeningen	Hypotensie	Vaak	Zelden	Soms	
	Blozen	Soms		Vaak	
	Orthostatische hypotensie				Soms
	Vasculitis (waaronder necrotiserende angiitis)			Zeer zelden	Zelden
	Trombose				Zelden
	Embolie				Zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoest	Soms	Vaak	Soms	
	Bronchitis		Vaak		
	Dyspneu			Vaak	Zelden
	Faryngitis		Vaak		

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie			
		Olmesartan/amlodipine/HCT	Olmesartan	Amlodipine	HCT
	Rinitis		Vaak	Soms	
	Acute interstitiële pneumonie				Zelden
	Ademnood				Soms
	'Acute respiratory distress'- syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)				Ze er zelden
	Longoedeem				Zelden
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree	Vaak	Vaak		Vaak
	Misselijkheid	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak
	Constipatie	Vaak			Vaak
	Droge mond	Soms		Soms	
	Buikpijn		Vaak	Vaak	Vaak
	Veranderd ontlastingspatroon (waaronder diarree en constipatie)			Vaak	
	Meteorisme				Vaak
	Dyspepsie		Vaak	Vaak	
	Gastritis			Ze er zelden	
	Maagirritatie				Vaak
	Gastro-enteritis		Vaak		
	Tandvleeshyperplasie			Ze er zelden	
	Paralytische ileus				Ze er zelden
	Pancreatitis			Ze er zelden	Zelden
	Braken		Soms	Soms	Vaak
Spruwachtige enteropathie (zie rubriek 4.4)			Ze er zelden		
Intestinaal angio-oedeem			Zelden		
Lever- en galaandoeningen	Hepatitis			Ze er zelden	
	Auto-immuunhepatitis*		Niet bekend		
	Geelzucht (intrahepatische cholestatische icterus)			Ze er zelden	Zelden
	Acute cholecystitis				Zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia			Soms	
	Angio-oedeem		Zelden	Ze er zelden	
	Allergische dermatitis		Soms		
	Erythema multiforme			Ze er zelden	
	Erytheem				Soms
	Cutane lupus erythematosusachtige reacties				Zelden
	Exantheem		Soms	Soms	
	Exfoliatieve dermatitis			Ze er zelden	
	Hyperhidrose			Soms	

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie			
		Olmesartan/amlodipine/HCT	Olmesartan	Amlodipine	HCT
	Lichtgevoeligheid			Zeer zelden	Soms
	Pruritus		Soms	Soms	Soms
	Purpura			Soms	Soms
	Quincke-oedeem			Zeer zelden	
	Huiduitslag		Soms	Soms	Soms
	Reactivering van cutane lupus erythematosus				Zelden
	Toxische epidermale necrolyse			Niet bekend	Zelden
	Huidverkleuring			Soms	
	Stevens-johnsonsyndroom			Zeer zelden	
	Urticaria		Soms	Soms	Soms
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierspasmen	Vaak	Zelden	Vaak	
	Gezwellen gewrichten	Vaak			
	Spierzwakte	Soms			Zelden
	Gezwellen enkels			Vaak	
	Artralgie			Soms	
	Artritis		Vaak		
	Rugpijn		Vaak	Soms	
	Parese				Zelden
	Myalgie		Soms	Soms	
Skeletpijn		Vaak			
Nier- en urine-wegaandoeningen	Pollakisurie	Vaak			
	Verhoogde mictiefrequentie			Soms	
	Acuut nierfalen		Zelden		
	Hematurie		Vaak		
	Mictiestoornis			Soms	
	Nycturie			Soms	
	Interstitiële nefritis				Zelden
Nierinsufficiëntie		Zelden		Zelden	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Erectiele disfunctie	Soms		Soms	Soms
	Gynaecomastie			Soms	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie	Vaak	Soms	Vaak	
	Perifeer oedeem	Vaak	Vaak		
	Vermoeidheid	Vaak	Vaak	Vaak	
	Pijn op de borst		Vaak	Soms	
	Koorts				Zelden
	Griepachtige symptomen		Vaak		
	Lethargie		Zelden		
	Malaise		Soms	Soms	
	Oedeem			Zeer vaak	
Pijn		Vaak	Soms		

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie			
		Olmesartan/amlodipine/HCT	Olmesartan	Amlodipine	HCT
	Gezichtsoedeem		Soms		
Onderzoeken	Verhoogde creatinineconcentratie in het bloed	Vaak	Zelden		Vaak
	Verhoogde ureumconcentratie in het bloed	Vaak	Vaak		Vaak
	Verhoogde urinezuurconcentratie in het bloed	Vaak			
	Verlaagde kaliumspiegel in het bloed	Soms			
	Verhoogd gammaglutamyltransferase	Soms			
	Verhoogd alanine aminotransferase	Soms			
	Verhoogd aspartaat aminotransferase	Soms			
	Verhoogde leverenzymen		Vaak	Zeer zelden (meestal consistent met cholestase)	
	Verhoogd creatinefosfokinase		Vaak		
	Gewichtsverlies			Soms	
Gewichtstoename			Soms		

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

Enkele gevallen van rhabdomyolyse zijn gemeld bij tijdelijke associatie met de inname van angiotensine II-receptorblokkers. Enkele gevallen van het extrapiramidale syndroom zijn gemeld bij patiënten die met amlodipine werden behandeld.

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

Andere bijwerkingen die werden gemeld in klinische studies of tijdens postmarketingervaring met een vastedosiscombinatie van olmesartan medoxomil en amlodipine en die nog niet werden gemeld voor olmesartan/amlodipine/HCT, olmesartan medoxomil monotherapie of amlodipine monotherapie of in een hogere frequentie voor de tweecomponentencombinatie (Tabel 2):

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Overgevoeligheid voor het geneesmiddel
Maagdarmstelselaandoeningen	Soms	Pijn in de bovenbuik
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Soms	Verminderd libido
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Putjesoedeem
	Soms	Lethargie

Tabel 2: Combinatie van olmesartan medoxomil en amlodipine		
Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Pijn in de ledematen

Andere bijwerkingen die werden gemeld in klinische studies of tijdens postmarketingervaring met een vastedosiscombinatie van olmesartan medoxomil en hydrochloorthiazide en die nog niet werden gemeld voor olmesartan/amlodipine/HCT, olmesartan medoxomil monotherapie of hydrochloorthiazide monotherapie of in een hogere frequentie voor de tweecomponentencombinatie (Tabel 3):

Tabel 3: Combinatie van olmesartan medoxomil en hydrochloorthiazide		
Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Zenuwstelselaandoeningen	Zelden	Bewustzijnsstoornissen (zoals bewusteloosheid)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Eczeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Pijn in de ledematen
Onderzoeken	Zelden	Geringe afname van de gemiddelde hemoglobine- en hematocrietwaarden

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie :

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé – website : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Overdosering

Symptomen

De maximale dosis olmesartan/amlodipine/HCT is 40 mg/10 mg/25 mg eenmaal per dag. Er is geen informatie beschikbaar over overdosering met olmesartan/amlodipine/HCT bij de mens. Het meest waarschijnlijke effect van overdosering met olmesartan/amlodipine/HCT is hypotensie.

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

Naar verwachting kan overdosering met amlodipine leiden tot excessieve perifere vasodilatatie met uitgesproken hypotensie en mogelijk reflaxtachycardie. Er is melding gemaakt van uitgesproken en potentieel langdurige systemische hypotensie tot en met shock met fatale afloop.

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.

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

De meest voorkomende tekenen en symptomen van overdosering zijn misselijkheid en slaperigheid. Hypokaliëmie kan leiden tot spierspasme en/of hartritmestoornissen geassocieerd met het gelijktijdige gebruik van digitalisglycosiden of bepaalde antiaritmica benadrukken.

Behandeling

In geval van overdosering met olmesartan/amlodipine/HCT moet de behandeling symptomatisch en ondersteunend zijn. De behandeling hangt af van de tijd sinds de inname en van de ernst van de symptomen.

Als de inname recent is, kan een maagspoeling worden overwogen. Er is aangetoond dat toediening van actieve kool bij gezonde proefpersonen onmiddellijk of tot 2 uur na inname van amlodipine de absorptie van amlodipine aanzienlijk vermindert.

Klinisch significante hypotensie als gevolg van een overdosis olmesartan/amlodipine/HCT vereist actieve ondersteuning van het cardiovasculaire systeem, waaronder nauwgezette controle van de hart- en de longfunctie, het hoger leggen van de benen en aandacht voor het circulerende vloeistofvolume en de urineproductie. Een vasoconstrictor kan helpen om de vaattonus en de bloeddruk te herstellen, mits er geen contra-indicatie is voor zijn gebruik. Intraveneuze toediening van calciumgluconaat kan nuttig zijn om de effecten van de calciumkanaalblokkering om te keren.

De serumelektrolyten en het serumcreatinine moeten regelmatig worden gecontroleerd. In geval van hypotensie dient de patiënt in achteroverliggende houding te worden geplaatst en dienen zout en volume snel te worden aangevuld.

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Angiotensine II-antagonisten, calciumantagonisten en diuretica.

ATC-code: C09DX03.

Olmesartan/amlodipine/HCT is een combinatie van een angiotensine II-receptorantagonist, olmesartan medoxomil, een calciumantagonist, amlodipinebesilaat en een thiazidediureticum, hydrochloorthiazide. De combinatie van deze stoffen heeft een additief antihypertensief effect dat de bloeddruk sterker verlaagt dan elk van de afzonderlijke componenten.

Olmesartan medoxomil is een oraal werkzame, selectieve angiotensine II-receptorantagonist (type AT₁). Angiotensine II is het primaire vasoactieve hormoon van het renine-angiotensine-

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

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

Eenmaal daagse toediening van olmesartan medoxomil biedt een effectieve en gelijkmatige daling van de bloeddruk gedurende het 24-uurs interval tussen de doses. Eenmaal daagse toediening zorgt voor vergelijkbare bloeddrukdalingen als tweemaal daagse toediening bij dezelfde totale dagelijkse dosis.

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

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

De "Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention" (ROADMAP) studie bij 4447 patiënten met diabetes type 2, normoalbuminurie en ten minste één bijkomende cardiovasculaire risicofactor, onderzocht of behandeling met olmesartan het ontstaan van microalbuminurie kon vertragen. Gedurende de mediaan opvolgingsperiode van 3,2 jaar kregen de patiënten ofwel olmesartan ofwel placebo in aanvulling op andere antihypertensiva, behalve ACE-remmers of ARB's.

Voor het primaire eindpunt toonde de studie een significante risicovermindering wat betreft de tijd tot het ontstaan van microalbuminurie ten voordele van olmesartan. Na correctie voor de bloeddrukverschillen was deze risicovermindering 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, traden cardiovasculaire aandoeningen op bij 96 patiënten (4,3%) met olmesartan en bij 94 patiënten (4,2%) met placebo. De incidentie van de cardiovasculaire mortaliteit was hoger met olmesartan in vergelijking tot de placebobehandeling (15 patiënten (0,7%) vs. 3 patiënten (0,1%)), ondanks vergelijkbare ratio's voor niet-fatale beroerte (14 patiënten (0,6%) vs. 8 patiënten (0,4%)), niet-fataal myocardinfarct (17 patiënten (0,8%) vs. 26 patiënten (1,2%)) en niet-cardiovasculaire mortaliteit (11 patiënten (0,5%) vs. 12 patiënten (0,5%)). De algemene mortaliteit met olmesartan was numeriek verhoogd (26 patiënten (1,2%) vs. 15 patiënten (0,7%)), hetgeen vooral het gevolg was van het hogere aantal fatale cardiovasculaire aandoeningen.

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

Het primaire samengestelde eindpunt (tijd tot de eerste verdubbeling van serumcreatinine,

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

De amlodipine-component van olmesartan/amlodipine/HCT is een calciumantagonist die de transmembraneuze instroom van calciumionen door de potentiaal-afhankelijke type L-kanalen naar de hartspier en het gladde spierweefsel remt. Experimenteel onderzoek wijst erop dat amlodipine zich aan dihydropyridine- en non-dihydropyridinebindingsplaatsen bindt. Amlodipine is relatief bloedvatselectief, met een sterker effect op gladde spiercellen in de bloedvaten dan op hartspiercellen. De bloeddrukverlagende werking van amlodipine komt voort uit een direct ontspannend effect op de gladde spiercellen in arteriewanden, waardoor de perifere weerstand en dus de bloeddruk daalt.

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

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

In hemodynamische studies bij patiënten met hartfalen en klinische studies met inspanningstests bij patiënten met hartfalen in NYHA-klasse II-IV, bleek amlodipine geen klinische achteruitgang te veroorzaken, zoals bleek uit meting van de inspanningstolerantie, de linkerventrieklejectiefraction en klinische tekenen en symptomen.

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

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

De gerandomiseerde dubbelblinde morbiditeit-mortaliteitsstudie, genaamd de „Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)”, werd uitgevoerd om nieuwe behandelingsmethoden te vergelijken: amlodipine 2,5-10 mg/d (calciumantagonist) of lisinopril 10-40 mg/d (ACE-remmer) als eerstelijns therapie tegenover een behandeling met een thiazidediureticum, chloorthalidon 12,5-25 mg/d bij milde tot matige hypertensie.

In totaal werden 33.357 hypertensieve patiënten van 55 jaar of ouder gerandomiseerd en voor een gemiddelde periode van 4,9 jaar gevolgd. De patiënten hadden ten minste één bijkomende risicofactor voor een coronaire hartaandoening (CHD), waaronder: antecedent

van myocardinfarct of beroerte (> 6 maanden voor deelname aan de studie) of een andere aangetoonde atherosclerotische cardiovasculaire aandoening (CVD) (totaal 51,5%), diabetes type 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), linkerventrikelhypertrofie vastgesteld door electrocardiogram of echocardiografie (20,9%), actief sigaretten rokend (21,9%).

Het primaire eindpunt was een samenstelling van 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. De incidentie van hartfalen (component van een samengesteld, gecombineerd, cardiovasculair eindpunt) was, tussen de secundaire eindpunten, 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 globale mortaliteit tussen de amlodipinetherapie en de chloorthalidontherapie (RR 0,96 95% BI [0,89-1,02] p=0,20).

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

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

Resultaten van klinische studies

In een 12 weken durende, dubbelblinde, gerandomiseerde studie met parallelle groepen bij 2492 patiënten (67% Kaukasische patiënten) resulteerde de behandeling met olmesartan/amlodipine/HCT 40 mg/10 mg/25 mg in significantere dalingen van de diastolische en systolische bloeddruk dan een behandeling met de overeenstemmende combinaties, respectievelijk olmesartan medoxomil 40 mg met amlodipine 10 mg, olmesartan medoxomil 40 mg met hydrochloorthiazide 25 mg en amlodipine 10 mg met hydrochloorthiazide 25 mg. Vergeleken met de analoge duocombinaties bedroeg het bijkomende bloeddrukverlagende effect van olmesartan/amlodipine/HCT 40 mg/10 mg/25 mg -3,8 en -6,7 mmHg voor de diastolische bloeddruk in zittende houding en tussen -7,1 en -9,6 mmHg voor de systolische bloeddruk in zittende houding en trad op binnen de eerste 2 weken.

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

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

Het bijkomende bloeddrukverlagende effect van olmesartan/amlodipine/HCT in vergelijking met de overeenstemmende duocombinaties lag tussen -1,3 en -1,9 mmHg voor de diastolische bloeddruk en tussen -2,7 en -4,9 mmHg voor de systolische bloeddruk, telkens

gemeten in zittende houding.

Het percentage patiënten dat in week 10 de bloeddrukstreefwaarde (< 140/90 mmHg voor patiënten zonder diabetes en < 130/80 mmHg voor patiënten met diabetes) had bereikt, lag tussen 42,7% en de 49,6% in de groepen die een duocombinatie kregen en tussen 52,4% en 58,8% bij olmesartan/amlodipine/HCT.

In een dubbelblinde, gerandomiseerde add-on studie bij 808 patiënten (99,9% Kaukasische patiënten) bij wie de bloeddruk nog niet onder controle was na 8 weken behandeling met de duocombinatie van olmesartan medexomil 40 mg plus amlodipine 10 mg, resulteerde een behandeling met olmesartan/amlodipine/HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg in een numerieke bijkomende daling van -1,8/-1,0 mmHg en een behandeling met olmesartan/amlodipine/HCT 40 mg/10 mg/25 mg in een statistisch significante, bijkomende daling van -3,6/-2,8 mmHg, telkens gemeten in zittende houding, ten opzichte van de duocombinatie olmesartan medexomil 40 mg plus amlodipine 10 mg.

Bij patiënten bij wie de bloeddruk onvoldoende onder controle is met tweecomponententherapie resulteerde behandeling met de driecomponententherapie olmesartan/amlodipine/HCT 40 mg/10 mg/25 mg in een statistisch significant groter percentage patiënten die de bloeddrukstreefwaarde bereiken in vergelijking met de tweecomponententherapie olmesartan medexomil 40 mg plus amlodipine 10 mg (41,3% vs. 24,2%); en resulteerde behandeling met de driecomponententherapie olmesartan/amlodipine/HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg in een numeriek groter percentage patiënten die de bloeddrukstreefwaarde bereiken in vergelijking met de tweecomponententherapie olmesartan medexomil 40 mg plus amlodipine 10 mg (29,5% vs. 24,2%).

Het bloeddrukverlagende effect van olmesartan/amlodipine/HCT was vergelijkbaar en onafhankelijk van de leeftijd en het geslacht, en was vergelijkbaar bij patiënten die al dan niet diabetes hebben.

Overige informatie:

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

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

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

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

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

aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

Niet-melanome huidkanker

Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische studies werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCT en NMSC waargenomen. Eén studie 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. Hoog gebruik van HCT (≥ 50.000 mg cumulatief) werd in verband gebracht met een gecorrigeerde odds ratio (OR) van 1,29 (95% BI: 1,23-1,35) voor BCC en 3,98 (95% BI: 3,68-4,31) voor SCC. Voor zowel BCC als SCC werd een duidelijk cumulatief dosisafhankelijk verband waargenomen. Een andere studie wees op een mogelijk verband tussen lipkanker (SCC) en blootstelling aan HCT: 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 gecorrigeerde OR van 2,1 (95% BI: 1,7-2,6) stijgend tot OR 3,9 (3,0-4,9) voor hoog gebruik (~ 25.000 mg) en OR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis (~ 100.000 mg) (zie ook rubriek 4.4).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

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

Olmesartan medoxomil

Absorptie en distributie

Olmesartan medoxomil is een prodrug. Tijdens de absorptie uit het maag-darmkanaal wordt het door esterasen uit de darmmucosa en het portale bloed snel omgezet in de farmacologisch actieve metaboliet olmesartan. Er is geen intact olmesartan medoxomil of een intacte zijketen medoxomil gedetecteerd in het plasma of in de excreta. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van een tablet olmesartan was 25,6%.

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

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

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

Olmesartan is sterk aan plasma-eiwitten gebonden (99,7%), maar het potentieel voor klinisch significante eiwitbinding-verdringingsinteracties tussen olmesartan en andere gelijktijdig toegediende, sterk eiwitgebonden geneesmiddelen is laag (wat bevestigd wordt door het ontbreken van een klinisch significante interactie tussen olmesartan medoxomil en warfarine). De binding van olmesartan aan bloedcellen is verwaarloosbaar. Het gemiddelde

distributievolume na intraveneuze toediening is laag (16-29 liter).

Biotransformatie en eliminatie

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

De terminale eliminatiehalfwaardetijd van olmesartan varieerde van 10 tot 15 uur na herhaalde orale toediening. De steady-state werd na 2-5 dagen toediening bereikt en er was geen verdere accumulatie na 14 dagen herhaalde toediening. De renale klaring bedroeg ongeveer 0,5-0,7 l/uur en was dosisonafhankelijk.

Geneesmiddeleninteracties

Galzuurbindend middel colesevelam

Gelijktijdige toediening van 40 mg olmesartan medoxomil en 3750 mg colesevelam hydrochloride aan gezonde personen leidt tot 28% reductie van de C_{max} en tot 39% reductie van de AUC voor olmesartan. Het effect was minder uitgesproken, nl. 4% en 15% reductie van respectievelijk de C_{max} en AUC, wanneer olmesartan medoxomil 4 uur voor colesevelam hydrochloride werd toegediend. De eliminatiehalfwaardetijd van olmesartan werd verlaagd met 50-52%, ongeacht of het samen met of 4 uur voor colesevelam hydrochloride werd ingenomen (zie rubriek 4.5).

Amlodipine

Absorptie en distributie

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

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

Biotransformatie en eliminatie

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

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

Hydrochloorthiazide

Absorptie en distributie

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

Biotransformatie en eliminatie

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

Farmacokinetiek in speciale populaties

Pediatrische patiënten

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

Ouderen (65 jaar of ouder)

Bij hypertensieve patiënten was de AUC voor olmesartan bij steady-state met ongeveer 35% verhoogd bij bejaarden (65-75 jaar) en met ongeveer 44% bij hoogbejaarden (≥ 75 jaar), vergeleken met de jongere leeftijdsgroep (zie rubriek 4.2).

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

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

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

Nierinsufficiëntie

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

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

De halfwaardetijd van hydrochloorthiazide is verlengd bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

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

Na herhaalde toediening aan patiënten met matige leverinsufficiëntie is de gemiddelde AUC van olmesartan opnieuw ongeveer 65% hoger dan bij gepaarde gezonde controlepersonen.

De gemiddelde C_{max} -waarden van olmesartan bij patiënten met leverinsufficiëntie en gezonde personen zijn vergelijkbaar. Olmesartan medoxomil is niet geëvalueerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2 en 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 een verminderde leverfunctie, waardoor de AUC met ongeveer 40-60% toeneemt (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Leverinsufficiëntie heeft geen significante invloed op de farmacokinetiek van hydrochloorthiazide.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Olmesartan medoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide-combinatie

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

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

Olmesartan medoxomil

In chronische toxiciteitstudies bij ratten en honden toonde olmesartan medoxomil vergelijkbare effecten als andere AT_1 -receptorantagonisten en ACE-remmers: verhoogd bloedureum (BUN) en creatinine, vermindering van het hartgewicht, daling van de rodebloedcelparameters (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet), histologische indicaties van nierbeschadiging (regeneratieve laesies van het nierepithel, verdikking van de basaalembraan, dilatatie van de tubuli). Deze ongewenste effecten, die worden veroorzaakt door de farmacologische werking van olmesartan medoxomil, traden ook op in preklinische onderzoeken met andere AT_1 -receptorantagonisten en ACE-remmers en kunnen worden beperkt door gelijktijdige orale toediening van natriumchloride.

Zoals andere AT_1 -receptorantagonisten verhoogde olmesartan medoxomil de incidentie van chromosoombreuken in celkweken *in vitro*, maar niet *in vivo*. De globale gegevens van een uitgebreid genotoxiciteitsonderzoeksprogramma suggereren dat het zeer onwaarschijnlijk is dat olmesartan bij klinisch gebruik genotoxische effecten zal uitoefenen.

Olmesartan medoxomil is niet carcinogeen bij ratten of transgene muizen.

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

Amlodipine

Reproductieve toxicologie

Uit reproductie-onderzoeken bij ratten en muizen zijn bij doses van circa 50 keer de maximale aanbevolen dosis voor de mens op basis van mg/kg verlengde zwangerschapsduur, langere bevallingsduur en lagere overleving van jongen gebleken.

Verminderde vruchtbaarheid

Er was geen effect op de vruchtbaarheid van ratten die waren behandeld met amlodipine (mannetjes gedurende 64 dagen en vrouwtjes gedurende 14 dagen voorafgaand aan het paren) bij doses tot 10 mg/kg/dag (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 plasma gezien en ook een verlaging van de spermadichtheid en van het aantal volledig ontwikkelde spermatiden en sertolicellen.

Carcinogenese, mutagenese

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

Onderzoeken naar de mutageniciteit toonden noch op gen-, noch op chromosoomniveau geneesmiddelgerelateerde effecten.

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

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazidestudies toonden twijfelachtig bewijs voor een genotoxisch of carcinogeen effect in sommige experimentele modellen. De uitgebreide ervaring met hydrochloorthiazide bij de mens toonde echter geen verband aan tussen zijn gebruik en een verhoogde incidentie van neoplasmata.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

- lactosemonohydraat
- microkristallijne cellulose (E 460)
- crospovidon (E 1202)
- watervrij colloïdaal siliciumdioxide (E 551)
- magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 20/5/12,5 mg tabletten:

Hypromellose, lactosemonohydraat, macrogol (E 1521), titaandioxide (E 171), geel ijzeroxide (E 172), rood ijzeroxide (E-172), zwart ijzeroxide (E 172)

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/5/12,5 mg tabletten:

Hypromellose, lactosemonohydraat, macrogol (E 1521), titaandioxide (E 171), geel ijzeroxide (E 172), rood ijzeroxide (E 172)

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/10/12,5 mg tabletten:

Hypromellose, lactosemonohydraat, macrogol (E 1521), titaandioxide (E 171), geel ijzeroxide (E 172), rood ijzeroxide (E 172), zwart ijzeroxide (E 172)

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/5/25 mg tabletten:

Hypromellose, lactosemonohydraat, macrogol (E 1521), titaandioxide (E 171), geel ijzeroxide (E 172), rood ijzeroxide (E 172)

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/10/25 mg tabletten:

Hypromellose, lactosemonohydraat, macrogol (E1521), titaandioxide (E 171), geel ijzeroxide (E 172), rood ijzeroxide (E 172), zwart ijzeroxide (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Geperforeerde eenheidsdosis blisterverpakkingen van oPA-Alu-PVC//Alu

Verpakkingsgrootte voor Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 20/5/12,5 mg: 14x1, 28x1, 30x1, 56x1, 98x1, 100x1 filmomhulde tabletten

Verpakkingsgrootte voor Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/5/12,5 mg: 14x1, 28x1, 30x1, 56x1, 98x1, 100x1 filmomhulde tabletten

Verpakkingsgrootte voor Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/10/12,5 mg: 14x1, 28x1, 30x1, 56x1, 98x1, 100x1 filmomhulde tabletten

Verpakkingsgrootte voor Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/5/25 mg: 14x1, 28x1, 30x1, 56x1, 98x1, 100x1 filmomhulde tabletten

Verpakkingsgrootte voor Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/10/25 mg: 14x1, 28x1, 30x1, 56x1, 98x1, 100x1 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
B-1020 Brussel
België

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

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 20/5/12,5 mg filmomhulde tabletten: BE561600

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/5/12,5 mg filmomhulde tabletten: BE561617

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/10/12,5 mg filmomhulde tabletten: BE561626

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/5/25 mg filmomhulde tabletten: BE561635

Olmesartan/Amlodipine/HCT EG 40/10/25 mg filmomhulde tabletten: BE561644

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18/05/2020
Datum van laatste verlenging: 30/08/2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 12/2024
Datum van goedkeuring van de tekst: 01/2025