

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Olmesartan/Amlodipine EG 20 mg/5 mg filmomhulde tabletten:  
Elke filmomhulde tablet van Olmesartan/Amlodipine EG bevat 20 mg olmesartan medexomil en 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat).

Olmesartan/Amlodipine EG 40 mg/5 mg filmomhulde tabletten:  
Elke filmomhulde tablet van Olmesartan/Amlodipine EG bevat 40 mg olmesartan medexomil en 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat).

Olmesartan/Amlodipine EG 40 mg/10 mg filmomhulde tabletten:  
Elke filmomhulde tablet van Olmesartan/Amlodipine EG bevat 40 mg olmesartan medexomil en 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat).

#### Hulpstof(fen) met bekend effect:

Een filmomhulde tablet van Olmesartan/Amlodipine EG 20 mg/5 mg	bevat	31,22 mg
lactosemonohydraat.		
Een filmomhulde tablet van Olmesartan/Amlodipine EG 40 mg/5 mg	bevat	69,37 mg
lactosemonohydraat.		
Een filmomhulde tablet van Olmesartan/Amlodipine EG 40 mg/10 mg	bevat	62,43 mg
lactosemonohydraat.		

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Olmesartan/Amlodipine EG 20 mg/5 mg filmomhulde tabletten:  
Witte, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten.

Olmesartan/Amlodipine EG 40 mg/5 mg filmomhulde tabletten:  
Geelwitte, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten.

Olmesartan/Amlodipine EG 40 mg/10 mg filmomhulde tabletten:  
Bruinrode, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

Olmesartan/Amlodipine EG is geïndiceerd bij volwassen patiënten van wie de bloeddruk niet voldoende onder controle kan worden gehouden met olmesartan medexomil 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 EG is 1 tablet per dag.

Olmesartan/Amlodipine EG 20 mg/5 mg kan worden toegediend aan patiënten van wie de bloeddruk niet voldoende onder controle kan worden gehouden met 20 mg olmesartan medoxomil of 5 mg amlodipine als monotherapie.

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

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

Aanbevolen wordt een stapsgewijze titratie van de individuele componenten uit te voeren voordat op de vaste combinatie wordt overgeschakeld. Indien klinisch aangewezen, kan directe overschakeling van monotherapie op de vaste combinatie in overweging worden genomen.

Gemakshalve kunnen patiënten die olmesartan medoxomil en amlodipine als afzonderlijke tabletten krijgen, worden overgezet op Olmesartan/Amlodipine EG-tabletten die dezelfde dosis van deze componenten bevatten.

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

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

De aanbevolen dosis moet bij ouderen doorgaans niet worden aangepast, maar het verhogen van de dosis moet met voorzichtigheid gebeuren (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Als het nodig is om de dosis op te voeren tot het maximum van 40 mg olmesartan medoxomil per dag, moet de bloeddruk nauwkeurig worden opgevolgd.

#### *Nierfunctiestoornissen*

De maximale dosis van olmesartan medoxomil bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring van 20 – 60 ml/min) is 20 mg eenmaal daags, gezien de beperkte ervaring met hogere doses bij deze groep van patiënten. Het gebruik van Olmesartan/Amlodipine EG 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 de concentraties van kalium en creatinine te controleren.

#### *Leverfunctiestoornissen*

Olmesartan/Amlodipine EG moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis (rubrieken 4.4 en 5.2).

Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis wordt een aanvangsdosis van 10 mg olmesartan medoxomil per dag aangeraden en mag de maximale dosis niet hoger zijn dan 20 mg per dag. Geadviseerd wordt om bij patiënten met een leverfunctiestoornis die reeds diuretica en/of andere antihypertensiva gebruiken de bloeddruk en de nierfunctie nauwkeurig te controleren. Er is geen ervaring met het gebruik van olmesartan medoxomil bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Net als bij alle calciumantagonisten is de halfwaardetijd van amlodipine verlengd bij patiënten met een verminderde leverfunctie en de aanbevolen dosering is niet vastgesteld. Daarom moet

Olmesartan/Amlodipine EG met voorzichtigheid aan deze patiënten worden toegediend. De farmacokinetiek van amlodipine werd niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. Bij patiënten met een verminderde leverfunctie moet de therapie steeds met de laagste dosis amlodipine worden opgestart en kan de dosis daarna langzaam worden verhoogd. Het gebruik van Olmesartan/Amlodipine EG bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

#### *Pediatrische patiënten*

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

#### Wijze van toediening

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

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, voor dihydropyridinederivaten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

Ernstige leverinsufficiëntie en galwegobstructie (zie rubriek 5.2).

Het gelijktijdig gebruik van olmesartan/amlodipine met aliskiren-bevattende middelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Omdat Olmesartan/Amlodipine EG amlodipine bevat, is het ook gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- Ernstige hypotensie.
- Shock (inclusief cardiogene shock).
- Obstructie van het uitstroomkanaal van het linkerventrikel (bijv. ernstige aortastenose).
- Hemodynamisch instabiel hartfalen na een acuut myocardinfarct.

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

#### Patiënten met hypovolemie of een tekort aan natrium

Symptomatische hypotensie, vooral na de eerste dosis, kan voorkomen bij patiënten die volume- en/of natriumdepletie hebben als gevolg van een therapie met een sterk werkzaam diureticum, een zoutarm dieet, diarree of braken. Verbetering van deze toestand alvorens olmesartan/amlodipine toe te dienen of nauwkeurig medisch toezicht bij het starten van de behandeling is aanbevolen.

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

Bij patiënten van wie de vaattonus en nierfunctie overwegend afhankelijk zijn van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (bijv. patiënten met ernstig congestief hartfalen of een onderliggende nieraandoening met inbegrip van een stenose van de arteria renalis), werd behandeling met andere geneesmiddelen die dit systeem beïnvloeden, zoals angiotensine II-receptorantagonisten, in verband gebracht met acute hypotensie, azotemie, oligurie en, in zeldzame gevallen, acuut nierfalen.

#### Renovasculaire hypertensie

Patiënten met een bilaterale nierarteriestenose of een stenose van de arteria renalis van een enkele functionele nier die behandeld worden met geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem beïnvloeden, hebben een grotere kans op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie.

#### Nierinsufficiëntie en niertransplantatie

Als olmesartan/amlodipine wordt gebruikt bij patiënten met een verminderde nierfunctie, wordt regelmatige controle van de serumconcentraties van kalium en creatinine aanbevolen. Het gebruik van

olmesartan/amlodipine bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 20 ml/min) wordt niet aanbevolen (zie rubrieken 4.2 en 5.2). Er is geen ervaring met de toediening van olmesartan/amlodipine aan patiënten met een recente niertransplantatie of met terminale nierinsufficiëntie (d.w.z. met een 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 (waaronder acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van het RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

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

#### Leverfunctiestoornissen

De blootstelling aan amlodipine en olmesartan medoxomil is verhoogd bij patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). De toediening van olmesartan/amlodipine aan patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis moet met voorzichtigheid gebeuren. Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis mag de dosis olmesartan medoxomil niet hoger zijn dan 20 mg (zie rubriek 4.2). Bij patiënten met een leverfunctiestoornis moet amlodipine geïnitieerd worden aan de onderkant van het doseringsbereik en met voorzichtigheid worden toegediend, zowel bij het begin van de behandeling als tijdens het verhogen van de dosis. Het gebruik van olmesartan/amlodipine bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

#### Hyperkaliëmie

Net als bij andere angiotensine II-receptorantagonisten en ACE-remmers kan tijdens de behandeling hyperkaliëmie ontstaan, vooral in geval van een nierfunctiestoornis en/of hartfalen (zie rubriek 4.5). Bij risicopatiënten wordt een nauwgezette controle van het serumkalium aanbevolen.

Gelijktijdig gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica, zoutvervangende middelen die kalium bevatten of andere geneesmiddelen die het kaliumgehalte kunnen verhogen (heparine enz.) moet voorzichtig worden uitgevoerd en met frequente controle van de kaliumspiegels.

#### Lithium

Net als met andere angiotensine II-receptorantagonisten wordt gelijktijdig gebruik van olmesartan/amlodipine en lithium niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

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

Olmesartan/Amlodipine EG bevat amlodipine. Daarom is, zoals met alle andere vasodilatoren, de nodige voorzichtigheid geboden bij patiënten met aorta- of mitralisklepstenose of met obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

#### Primair aldosteronisme

Patiënten met primair aldosteronisme reageren over het algemeen niet op antihypertensiva die hun werking uitoefenen door remming van het renine-angiotensinesysteem. Het gebruik van olmesartan/amlodipine wordt bij deze patiënten dan ook niet aanbevolen.

#### Hartfalen

Als gevolg van de remming van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem kunnen veranderingen in de nierfunctie worden verwacht bij gevoelige personen. Bij patiënten met ernstig hartfalen bij wie de nierfunctie kan afhangen van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, werd

behandeling met ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten in verband gebracht met oligurie en/of progressieve azotemie en (zelden) acuut nierfalen en/of overlijden.

Patiënten met hartfalen moeten met voorzichtigheid worden behandeld. In een placebogecontroleerd langetermijnonderzoek bij patiënten met ernstig hartfalen (NYHA-klasse III en IV) was de gemelde incidentie van longoedeem hoger in de groep die werd behandeld met amlodipine dan in de placebogroep (zie rubriek 5.1). Calciumkanaalblokkers, inclusief amlodipine, dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met congestief hartfalen vanwege een verhoogd risico op toekomstige cardiovasculaire voorvallen en sterfte.

#### Spruwachtige enteropathie

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

#### Etnische verschillen

Net als bij alle andere angiotensine II-receptorantagonisten kan bij zwarte patiënten het antihypertensieve effect van olmesartan/amlodipine minder groot zijn dan bij andere patiënten, misschien vanwege de hogere prevalentie van lage reninwaarden bij zwarte patiënten met hypertensie.

#### Ouderen

Bij ouderen is voorzichtigheid geboden bij het verhogen van de dosis (zie rubriek 5.2).

#### Zwangerschap

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

#### Overige

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

#### Dit geneesmiddel bevat lactose

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

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

#### ***Mogelijke interacties die samenhangen met de combinatie olmesartan/amlodipine***

##### In acht te nemen bij gelijktijdig gebruik

###### *Andere antihypertensiva*

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

## ***Mogelijke interacties die samenhangen met de olmesartan medoxomil-component van Olmesartan/Amlodipine EG***

### Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

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

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

#### *Geneesmiddelen die de kaliumspiegels beïnvloeden*

Gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangers die kalium bevatten of andere geneesmiddelen die de kaliumspiegels kunnen verhogen (bijv. heparine, ACE-remmers), kan tot een toename van de serumkaliumspiegel leiden (zie rubriek 4.4). Als een geneesmiddel dat de kaliumspiegel beïnvloedt, moet worden voorgeschreven in combinatie met olmesartan/amlodipine, wordt controle van de serumkaliumspiegel aangeraden.

#### *Lithium*

Een omkeerbare toename van de serumlithiumconcentratie en van de toxiciteit zijn gemeld bij gelijktijdige toediening van lithium met ACE-remmers en zelden met angiotensine II-receptorantagonisten. Bijgevolg wordt gelijktijdig gebruik van olmesartan/amlodipine en lithium niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Als olmesartan/amlodipine en lithium gelijktijdig gebruikt moeten worden, wordt zorgvuldige controle van de serumlithiumconcentratie aanbevolen.

### Gelijktijdig gebruik dat de nodige voorzichtigheid vereist

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

Wanneer angiotensine II-receptorantagonisten gelijktijdig met NSAID's worden toegediend, kan een afzwakking van het bloeddrukverlagende effect optreden. Bovendien kan het gelijktijdig gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten en NSAID's leiden tot een verhoogd risico op verslechtering van de nierfunctie en tot een stijging van de serumkaliumspiegel. Daarom wordt controle van de nierfunctie aan het begin van de gelijktijdige behandeling aanbevolen, evenals voldoende hydratatie van de patiënt.

#### *Galzuurbindend middel colesevelam*

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

### Aanvullende informatie

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

Olmesartan medoxomil had geen significant effect op de farmacokinetiek en farmacodynamiek van warfarine of de farmacokinetiek van digoxine. Bij gezonde personen had het gelijktijdig gebruik van olmesartan medoxomil en pravastatine geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van elk van beide componenten.

Olmesartan had *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 het cytochroom P450 bij ratten. Er zijn geen klinisch relevante interacties te verwachten tussen olmesartan en geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door de bovengenoemde cytochroom P450-enzymen.

### ***Mogelijke interacties die samenhangen met de amlodipine-component van Olmesartan/Amlodipine EG***

#### Effecten van andere geneesmiddelen op amlodipine

##### *CYP3A4-remmers*

Bij gelijktijdig gebruik van amlodipine met krachtige of matige CYP3A4-remmers (proteaseremmers, azoolantimycotica, macroliden zoals erythromycine of clarithromycine, verapamil of diltiazem) kan de blootstelling aan amlodipine significant verhogen. De klinische vertaling van deze farmacokinetische fluctuaties kan meer uitgesproken zijn bij ouderen. Klinische bewaking en dosisaanpassing kunnen dus nodig zijn.

Clarithromycine is een remmer van CYP3A4. Er bestaat een verhoogd risico op hypotensie bij patiënten die clarithromycine samen met amlodipine krijgen. Nauwgezette observatie van de patiënten wordt aanbevolen als amlodipine gelijktijdig wordt toegediend met clarithromycine.

##### *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 pompelmoes of pompelmoessap wordt niet aanbevolen omdat bij sommige patiënten de biologische beschikbaarheid hierdoor kan toenemen, wat tot versterkte bloeddrukverlagende effecten leidt.

Dantroleen (infusie): Bij dieren worden letaal ventrikelfibrilleren en cardiovasculaire collaps waargenomen samen met hyperkaliëmie na toediening van verapamil en intraveneus dantroleen. Gezien het risico op 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

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 met 80 mg simvastatine leidde tot een verhoging van de blootstelling aan simvastatine met 77% in vergelijking met toediening van simvastatine alleen. Beperk de dosis simvastatine tot 20 mg per dag bij patiënten die amlodipine krijgen.

##### *Tacrolimus*

Het risico bestaat dat het tacrolimusgehalte in het bloed stijgt wanneer het samen met amlodipine wordt toegediend, maar het farmacokinetische mechanisme hierachter is nog niet volledig duidelijk. Om toxiciteit van tacrolimus te voorkomen, dient bij patiënten die met tacrolimus behandeld worden en amlodipine toegediend krijgen de bloedspiegel van tacrolimus gecontroleerd te worden en zo nodig dient de dosis van tacrolimus te worden aangepast.

### *Ciclosporine*

In een prospectieve studie bij patiënten die een niertransplantatie ondergingen, werd een gemiddelde stijging van 40% in de dalconcentraties van ciclosporine gezien wanneer het samen met amlodipine werd toegediend. Gelijktijdig gebruik van olmesartan/amlodipine met ciclosporine kan de blootstelling aan ciclosporine verhogen. Bij gelijktijdig gebruik moeten de dalconcentraties van ciclosporine gecontroleerd worden en indien nodig moet de dosis ciclosporine verminderd worden.

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

### Zwangerschap (zie rubriek 4.3)

Er zijn geen gegevens over het gebruik van olmesartan/amlodipine bij zwangere vrouwen. Er zijn geen onderzoeken met olmesartan/amlodipine uitgevoerd met betrekking tot het toxische effect op de voortplanting van dieren.

### *Olmesartan medoxomil (werkzame stof van Olmesartan/Amlodipine EG)*

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

Er kunnen geen conclusies worden getrokken uit epidemiologische gegevens met betrekking tot het risico op teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Een kleine toename van het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens over het risico van angiotensine II-receptorantagonisten zijn, kunnen er vergelijkbare risico's voor deze klasse van geneesmiddelen bestaan. Patiënten die plannen om zwanger te worden, dienen overgezet te worden op een alternatieve antihypertensieve behandeling waarvan de veiligheid voor gebruik tijdens de zwangerschap werd aangetoond, tenzij voortzetting van de behandeling met een angiotensine II-receptorantagonist essentieel wordt geacht. Wanneer een zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met de angiotensine II-receptorantagonist onmiddellijk worden stopgezet en moet zo nodig een alternatieve behandeling worden opgestart.

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

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

### *Amlodipine (werkzame stof van Olmesartan/Amlodipine EG)*

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

Bijgevolg wordt het gebruik van olmesartan/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 medoxomil (werkzame stof van Olmesartan/Amlodipine EG)*

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

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van olmesartan tijdens de borstvoeding, wordt het gebruik van olmesartan tijdens de borstvoeding niet aanbevolen en gaat de voorkeur uit naar



alternatieve behandelingen met een beter bewezen veiligheidsprofiel, zeker wanneer het een pasgeboren of premature baby betreft.

*Amlodipine (werkzame stof van Olmesartan/Amlodipine EG)*

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

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt dan wel mag worden voortgezet of dat behandeling met amlodipine moet worden gestaakt dan wel mag worden voortgezet, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van amlodipine-therapie voor de moeder in overweging moeten worden genomen.

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 een 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 kan een geringe of matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Duizeligheid, hoofdpijn, misselijkheid of vermoeidheid kan soms optreden bij patiënten die een antihypertensieve behandeling volgen, waardoor hun reactievermogen kan verminderen. Voorzichtigheid is geboden, vooral in het begin van de behandeling.

**4.8 Bijwerkingen**

*Olmesartan/amlodipine*

De bijwerkingen die het vaakst werden gemeld tijdens behandeling met olmesartan/amlodipine zijn perifeer oedeem (11,3%), hoofdpijn (5,3%) en duizeligheid (4,5%).

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

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)

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie		
		Combinatie olmesartan/amlodipine	Olmesartan	Amlodipine
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	Leukocytopenie			Zeer zelden
	Trombocytopenie		Soms	Zeer zelden
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	Allergische reactie/ overgevoeligheid voor het	Zelden		Zeer zelden

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie		
		Combinatie olmesartan/amlodipine	Olmesartan	Amlodipine
	geneesmiddel			
	Anafylactische reactie		Soms	
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	Hyperglykemie			Zeer zelden
	Hyperkaliëmie	Soms	Zelden	
	Hypertriglyceridemie		Vaak	
	Hyperuricemie		Vaak	
<b>Psychische stoornissen</b>	Verwardheid			Zelden
	Depressie			Soms
	Insomnia			Soms
	Prikkelbaarheid			Soms
	Verminderd libido	Soms		
	Stemmingswisselingen (waaronder angst)			Soms
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Duizeligheid	Vaak	Vaak	Vaak
	Dysgeusie			Soms
	Extrapiramidale stoornis			Niet bekend
	Hoofdpijn	Vaak	Vaak	Vaak (vooral in het begin van de behandeling)
	Hypertonie			Zeer zelden
	Hypo-esthesie	Soms		Soms
	Lethargie	Soms		
	Paresthesie	Soms		Soms
	Perifere neuropathie			Zeer zelden
	Posturale duizeligheid	Soms		
	Slaapstoornis			Soms
	Slaperigheid			Vaak
	Syncope	Zelden		Soms
	Tremor			Soms
<b>Oogaandoeningen</b>	Visusstoornis (waaronder diplopie)			Vaak
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	Tinnitus			Soms
	Vertigo	Soms	Soms	
<b>Hartaandoeningen</b>	Angina pectoris		Soms	Soms (waaronder verergeren van angina pectoris)
	Aritmie (waaronder bradycardie, ventrikeltachycardie en atriumfibrillatie)			Soms
	Myocardinfarct			Zeer zelden
	Palpataties	Soms		Vaak
	Tachycardie	Soms		
<b>Bloedvataandoeningen</b>	Hypotensie	Soms	Zelden	Soms
	Orthostatische hypotensie	Soms		
	Blozen	Zelden		Vaak
	Vasculitis			Zeer zelden
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas-</b>	Bronchitis		Vaak	

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie		
		Combinatie olmesartan/amlodipine	Olmesartan	Amlodipine
<i>en mediastinumaandoeningen</i>	Hoest	Soms	Vaak	Soms
	Dyspneu	Soms		Vaak
	Pharyngitis		Vaak	
	Rhinitis		Vaak	Soms
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Buikpijn		Vaak	Vaak
	Veranderde darmtransit (waaronder diarree en constipatie)			Vaak
	Constipatie	Soms		
	Diarree	Soms	Vaak	
	Droge mond	Soms		Soms
	Dyspepsie	Soms	Vaak	Vaak
	Gastritis			Zeer zelden
	Gastro-enteritis		Vaak	
	Hyperplasie van de gingiva			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	
	<i>Lever- en galaandoeningen</i>	Stijging van de leverenzymen		Vaak
Hepatitis				Zeer zelden
Geelzucht				Zeer zelden
Auto-immuunhepatitis*			Niet bekend	
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Alopecia			Soms
	Angioneurotisch oedeem		Zelden	Zeer zelden
	Allergische dermatitis		Soms	
	Erythema multiforme			Zeer zelden
	Exantheem		Soms	Soms
	Dermatitis exfoliativa			Zeer zelden
	Hyperhidrose			Soms
	Fotosensibiliteit			Zeer zelden
	Pruritus		Soms	Soms
	Purpura			Soms
	Quincke-oedeem			Zeer zelden
	Rash	Soms	Soms	Soms
	Verkleuring van de huid			Soms
	Stevens-johnsonsyndroom			Zeer zelden
	Urticaria	Zelden	Soms	Soms
	Toxische epidermale necrolyse			Niet bekend
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	Gezwollen enkel			Vaak
	Artralgie			Soms
	Artritis		Vaak	
	Rugpijn	Soms	Vaak	Soms
	Spierspasmen	Soms	Zelden	Vaak
	Myalgie		Soms	Soms

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie		
		Combinatie olmesartan/amlodipine	Olmesartan	Amlodipine
	Pijn in de ledematen	Soms		
	Skeletpijn		Vaak	
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	Acuut nierfalen		Zelden	
	Hematurie		Vaak	
	Verhoogde mictiefrequentie			Soms
	Mictiestoornis			Soms
	Nycturie			Soms
	Pollakisurie	Soms		
	Nierinsufficiëntie		Zelden	
	Urineweginfectie		Vaak	
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>	Erectiestoornis/impotentie	Soms		Soms
	Gynaecomastie			Soms
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Asthenie	Soms	Soms	Vaak
	Pijn op de borst		Vaak	Soms
	Gezichtsoedeem	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		
<i>Onderzoeken</i>	Verhoogde creatiniewaarde in het bloed	Soms	Zelden	
	Verhoogd creatinekinasegehalte in het bloed		Vaak	
	Verlaagd kaliumgehalte in het bloed	Soms		
	Toename van ureum in het bloed		Vaak	
	Toename van urinezuur in het bloed	Soms		
	Toename van gammaglutamyltransferase	Soms		
	Gewichtsafname			Soms
	Gewichtstoename			Soms

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

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

**België:**

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

**Luxemburg:**

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

of

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

## 4.9 Overdosering

### Symptomen

Er is geen ervaring met overdosering met olmesartan/amlodipine. De meest waarschijnlijke effecten van overdosering met olmesartan medoxomil zijn hypotensie en tachycardie. Bradycardie zou kunnen voorkomen ten gevolge van parasympathische (vagale) stimulatie. Verwacht mag worden dat overdosering met amlodipine leidt tot overmatige perifere vasodilatatie met uitgesproken hypotensie en mogelijk reflaxtachycardie. Uitgesproken en potentieel langdurige systemische hypotensie, al dan niet met shock met 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 de inname recent is, kan 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 aanzienlijke mate vermindert.

Klinisch significante hypotensie ten gevolge van overdosering van olmesartan/amlodipine vereist actieve ondersteuning van het cardiovasculaire systeem, waaronder nauwkeurige controle van de hart- en de longfunctie, het omhoog leggen van de ledematen en aandacht voor het circulerende vochtvolume en de urineproductie. Een vasoconstrictor kan van nut zijn om de vaattonus en de bloeddruk te herstellen, op voorwaarde dat het gebruik ervan niet gecontra-indiceerd is. Intraveneus toegediend calciumgluconaat kan nuttig zijn om de effecten van de calciumkanaalblokkering om te keren.

Aangezien amlodipine een sterke eiwitbinding heeft, zal dialyse waarschijnlijk weinig 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 calciumantagonisten, ATC code C09DB02.

#### Werkingsmechanisme

Olmesartan/Amlodipine EG is een combinatie van een angiotensine II-receptorantagonist, olmesartan medoxomil, en een calciumantagonist, amlodipinebesilaat. De combinatie van deze werkzame bestanddelen heeft een extra bloeddrukverlagend effect, waardoor de bloeddruk sterker daalt dan bij gebruik van een van de bestanddelen afzonderlijk.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### *Olmesartan/amlodipine*

Tijdens een 8 weken durend, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd factoryeel onderzoek bij 1940 patiënten (71% Kaukasisch en 29% niet-Kaukasisch) leidde een behandeling met olmesartan/amlodipine in alle dosiscombinaties tot een significant sterkere daling van de diastolische en de systolische bloeddruk dan een behandeling met een van de bestanddelen afzonderlijk. De gemiddelde daling van de systolische/diastolische bloeddruk was afhankelijk van de dosis: -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).

Olmesartan/amlodipine 40 mg/5 mg verlaagde de systolische/diastolische bloeddruk in rust met een bijkomende 2,5/1,7 mmHg t.o.v. olmesartan/amlodipine 20 mg/5 mg. Olmesartan/amlodipine 40 mg/10 mg verlaagde de systolische/diastolische bloeddruk in rust met een bijkomende 4,7/3,5 mmHg t.o.v. olmesartan/amlodipine 40 mg/5 mg.

De verhoudingen van de patiënten die de vooropgestelde bloeddrukwaarden bereikten (< 140/90 mmHg voor patiënten zonder diabetes en < 130/80 mmHg voor patiënten met diabetes), waren respectievelijk 42,5%, 51,0% en 49,1% voor respectievelijk olmesartan/amlodipine 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg en 40 mg/10 mg.

Het grootste deel van het bloeddrukverlagende effect van olmesartan/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 door gedurende 8 weken 20 mg olmesartan medoxomil als monotherapie te geven.

Bij de patiënten die verder werden behandeld met uitsluitend 20 mg olmesartan medoxomil 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 bereikt (< 140/90 mmHg voor patiënten zonder diabetes en < 130/80 mmHg voor patiënten met diabetes) was 44,5% voor de 20 mg/5 mg combinatie, vergeleken met 28,5% voor 20 mg olmesartan medoxomil.

Tijdens een volgend onderzoek werd nagegaan wat het effect was van de toevoeging van olmesartan medoxomil in verschillende doses 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 olmesartan medoxomil leidde tot een daling van de systolische/diastolische bloeddruk met -15,3/-9,3 mmHg, en toevoeging van 40 mg olmesartan medoxomil 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 bereikt ( $< 140/90$  mmHg voor patiënten zonder diabetes en  $< 130/80$  mmHg voor patiënten met diabetes) was 29,9% voor de patiënten die verder werden behandeld met uitsluitend 5 mg amlodipine, 53,5% voor olmesartan/amlodipine 20 mg/5 mg en 50,5% voor olmesartan/amlodipine 40 mg/5 mg.

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

De drie uitgevoerde onderzoeken bevestigen dat het bloeddrukverlagende effect van olmesartan/amlodipine eenmaal per dag 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 olmesartan/amlodipine was steeds hetzelfde 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 olmesartan/amlodipine 40 mg/5 mg bij 49-67% van de patiënten na een jaar nog steeds aanwezig was.

#### ***Olmesartan medoxomil (werkzame stof van Olmesartan/Amlodipine EG)***

De olmesartan medoxomil-component van Olmesartan/Amlodipine EG is een selectieve angiotensine II type 1 ( $AT_1$ )-receptorantagonist. Olmesartan medoxomil wordt snel omgezet in olmesartan, de farmacologisch actieve metaboliet. Angiotensine II is het belangrijkste vasoactieve hormoon van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem en speelt een belangrijke rol in de pathofysiologie van hypertensie. De effecten van angiotensine II zijn: vasoconstrictie, stimulatie van de synthese en afgifte van aldosteron, stimulatie van het hart en reabsorptie van natrium door de nieren. Olmesartan remt de vasoconstrictie en de aldosteronsecretie door angiotensine II doordat het binding aan de  $AT_1$ -receptor in weefsels zoals het gladde spierweefsel in vaatwanden en de bijniere blokkeert. De werking van olmesartan hangt niet af van de bron of de synthesroute van het angiotensine II. Het selectieve antagonisme ter hoogte van de angiotensine II ( $AT_1$ )-receptoren door olmesartan leidt tot een toename van de plasmaconcentratie van renine en van de concentraties van angiotensine I en II, alsook tot enige afname van de plasmaconcentratie van aldosteron.

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

Na eenmaal daagse toediening aan patiënten met hypertensie geeft olmesartan medoxomil een effectieve en geleidelijke daling van de bloeddruk tijdens het interval van 24 uur tussen de doses. Een vergelijkbare daling van de bloeddruk wordt verkregen bij inname van dezelfde totale dagelijkse dosis in een of in twee innamen per dag.

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

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

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

Voor het primaire eindpunt kon de studie een significante risicovermindering aantonen wat betreft de tijd tot het ontstaan van microalbuminurie ten voordele van olmesartan. Na correctie voor bloeddrukverschillen was deze vermindering echter niet langer statistisch significant. 8,2% (178 op 2.160) van de patiënten in de olmesartangroep en 9,8% (210 op 2.139) in de placebogroep ontwikkelden microalbuminurie.

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

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

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

### ***Amlodipine (werkzame stof van Olmesartan/Amlodipine EG)***

De amlodipine-component van Olmesartan/Amlodipine EG is een calciumantagonist die de transmembraneuze instroom van calciumionen door de potentiaalafhankelijke type L-kanalen naar de hartspier en het gladde spierweefsel remt. Experimenteel onderzoek wijst erop dat amlodipine zich bindt aan zowel dihydropyridine- als nondihydropyridine-bindingsplaatsen. Amlodipine is relatief bloedvatspecifiek, met een sterker effect op gladde spiercellen in vaten dan op hartspiercellen. De bloeddrukverlagende werking van amlodipine is het rechtstreeks 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 daling van de arteriële bloeddruk. Er is geen bewijs van hypotensie na de eerste dosis, van tachyfylaxie tijdens langdurige behandeling of van een rebound-hypertensie na het plots stopzetten van de behandeling.

Na toediening van therapeutische doses aan patiënten met hypertensie geeft amlodipine een effectieve daling 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, resulteren therapeutische doses amlodipine in 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 studies 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 ejectionfraction van de linkerventrikel en uit beoordeling van de klinische tekenen en symptomen.

Een placebogecontroleerd onderzoek (PRAISE), ter evaluatie van 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.

Een langetermijn, placebogecontroleerd follow-uponderzoek (PRAISE 2) met amlodipine bij patiënten met hartfalen in NYHA-klasse III-IV zonder klinische symptomen of objectieve bevindingen die op een onderliggende ischemische ziekte zouden kunnen wijzen, had amlodipine geen effect op de totale noch op de cardiovasculaire mortaliteit. Deze patiënten werden behandeld met een stabiele dosis ACE-remmers, digitalis en diuretica. In dezelfde populatie werd het gebruik van amlodipine in verband gebracht met een toename van het aantal meldingen van longoedeem, hoewel er geen significant verschil was in de incidentie van verslechterend hartfalen in vergelijking tot placebo.

Onderzoek naar behandeling ter preventie van hartaanval (ALLHAT)

Er is een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek naar de morbiditeit en mortaliteit uitgevoerd met de naam 'Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial' (ALLHAT) ter vergelijking van nieuwere therapieën: amlodipine 2,5-10 mg/dag (calciumkanaalblokker) of lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-remmer) als eerstelijnsbehandeling, met het thiazidediureticum, chloortalidon 12,5-25 mg/dag, bij lichte tot matige hypertensie.

Er werden in totaal 33.357 hypertensiepatiënten van 55 jaar of ouder gerandomiseerd en deze werden gedurende gemiddeld 4,9 jaar gevolgd. De patiënten hadden minstens één extra risicofactor voor coronaire hartziekte, bijvoorbeeld een eerder myocardinfarct of cerebrovasculair accident (> 6 maanden voor opname in het onderzoek) of een geregistreerde andere atherosclerotische cardiovasculaire aandoening (totaal 51,5%), diabetes type 2 (36,1%), HDL-cholesterolgehalte <35 mg/dl (11,6%), via electrocardiografie of echocardiografie vastgestelde linkerventrikelhypertrofie (20,9%) of huidig sigaretten roken (21,9%).

Het primaire eindpunt was een samenstelling van fatale coronaire hartziekte of niet-fataal myocardinfarct. Er was geen significant verschil in het primaire eindpunt tussen de behandeling op basis van amlodipine of de behandeling op basis van chloortalidon: risk ratio (RR) 0,98, 95% BI (0,90-1,07)  $p = 0,65$ . Bij de secundaire eindpunten was de incidentie van hartfalen (component van een samengesteld gecombineerd cardiovasculair eindpunt) significant hoger in de amlodipinegroep dan in de chloortalidongroep (10,2% vs 7,7%, RR 1,38, 95% BI [1,25-1,52]  $p < 0,001$ ). Wat betreft mortaliteit ongeacht de oorzaak bestond er echter geen significant verschil tussen de behandeling op basis van amlodipine en de behandeling op basis van chloortalidon (RR 0,96, 95% BI [0,89-1,02]  $p = 0,20$ ).

### ***Overige informatie***

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

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

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

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

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

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### *Olmesartan/amlodipine*

Na orale inname van olmesartan/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 werkzame bestanddelen van olmesartan/amlodipine zijn equivalent aan de snelheid en de mate van absorptie na inname van de twee componenten als afzonderlijke tabletten. Voedsel heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid van olmesartan en amlodipine in olmesartan/amlodipine.

### *Olmesartan medoxomil (werkzame stof van Olmesartan/Amlodipine EG)*

#### Absorptie en distributie

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

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

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

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

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

### Biotransformatie en eliminatie

De totale plasmaklaring van olmesartan was doorgaans 1,3 l/u (variatiecoëfficiënt = 19%) en was relatief langzaam in vergelijking met de levercirculatie (ongeveer 90 l/u). Na orale toediening van een enkele dosis van <sup>14</sup>C-gemerkt olmesartan medoxomil werd 10-16% van het toegediende radioactieve materiaal met de urine uitgescheiden (het grootste deel binnen 24 uur na toediening), terwijl het overige radioactieve materiaal met de faeces werd uitgescheiden. Uitgaande van de systemische beschikbaarheid van 25,6% kan worden berekend dat geabsorbeerd olmesartan zowel via de nieren (ongeveer 40%) als via de lever en de galwegen (ongeveer 60%) wordt uitgescheiden. Al het verzamelde radioactieve materiaal werd geïdentificeerd als zijnde olmesartan. Er werden geen andere belangrijke metabolieten aangetroffen. De enterohepatische recycling van olmesartan is minimaal. Aangezien een groot deel van olmesartan wordt uitgescheiden via de galwegen is het gebruik van dit middel bij patiënten met een galwegobstructie gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

De terminale eliminatiehalfwaardetijd van olmesartan na herhaalde orale toediening ligt tussen 10 en 15 uur. Na de eerste paar doses wordt de steady-state bereikt en na 14 dagen van herhaalde toediening is geen verdere accumulatie aantoonbaar. De renale klaring bedraagt ongeveer 0,5-0,7 l/uur en is onafhankelijk van de dosis.

### Geneesmiddeleninteracties

#### *Galzuurbindend middel colesevelam*

Gelijktijdige toediening van 40 mg olmesartan medoxomil en 3.750 mg colesevelamhydrochloride aan gezonde personen leidde tot 28% reductie van de C<sub>max</sub> en tot 39% reductie van de AUC van olmesartan. Het effect was minder uitgesproken, namelijk 4% en 15% reductie van respectievelijk de C<sub>max</sub> en de AUC, wanneer olmesartan medoxomil 4 uur voor colesevelamhydrochloride werd toegediend. De eliminatiehalfwaardetijd van olmesartan werd gereduceerd met 50-52% ongeacht of dit samen of 4 uur voor colesevelamhydrochloride werd ingenomen (zie rubriek 4.5).

### ***Amlodipine (werkzame stof van Olmesartan/Amlodipine EG)***

#### Absorptie en distributie

Na orale toediening van therapeutische doses wordt amlodipine goed geabsorbeerd met maximale bloedspiegels die 6 tot 12 uur na inname worden bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid wordt geschat op 64-80%. Het distributievolume is ongeveer 21 l/kg. Uit *in-vitro* studies is gebleken dat ongeveer 97,5% van het circulerend amlodipine aan plasma-eiwitten is gebonden.

De absorptie 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 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.

### ***Olmesartan medoxomil en amlodipine (werkzame bestanddelen van Olmesartan/Amlodipine EG)***

#### Speciale patiëntengroepen

##### *Pediatrie patiënten (jonger dan 18 jaar)*

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar bij pediatrie patiënten.

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

Bij patiënten met hypertensie is de AUC van olmesartan in steady-state ongeveer 35% hoger bij oudere mensen (65-75 jaar) en ongeveer 44% hoger bij zeer oude mensen (≥ 75 jaar), vergeleken met de jongere leeftijdsgroep (zie rubriek 4.2). Dit kan gedeeltelijk te wijten zijn aan de doorgaans verminderde nierfunctie bij deze groep patiënten. Het aanbevolen doseringsschema voor bejaarden is echter hetzelfde, maar voorzichtigheid is geboden bij het verhogen van de dosis.

De tijd die nodig is om de maximale plasmaconcentratie van amlodipine te bereiken, is vergelijkbaar bij oudere en jongere personen. Bij oudere personen neemt de amlodipineklaring vaak af, wat resulteert in een toename van de AUC en van de eliminatiehalfwaardetijd. De toenames van de AUC en van de eliminatiehalfwaardetijd bij patiënten met congestief hartfalen waren zoals verwacht voor de onderzochte leeftijdsgroep (zie rubriek 4.4).

#### *Nierfunctiestoornissen*

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie nam de AUC van olmesartan bij steady-state toe met 62%, 82% en 179% bij patiënten met respectievelijk een lichte, matige en ernstige nierfunctiestoornis ten opzichte van gezonde controlepersonen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Amlodipine wordt op grote schaal gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten. Van de toegediende stof wordt 10% onveranderd uitgescheiden met de urine. Veranderingen in de plasmaconcentratie van amlodipine hangen niet samen met de ernst van de nierfunctiestoornis. Bij dergelijke patiënten mag amlodipine in de normale dosis worden toegediend. Amlodipine kan niet worden verwijderd door middel van dialyse.

#### *Leverfunctiestoornissen*

Na orale toediening van een enkele dosis zijn de AUC-waarden van olmesartan bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis respectievelijk 6% en 65% hoger dan bij vergelijkbare gezonde controlepersonen. Twee uur na toediening bedraagt de ongebonden fractie olmesartan 0,26% bij gezonde personen, 0,34% bij personen met een lichte leverfunctiestoornis en 0,41% bij personen met een matige leverfunctiestoornis. Na herhaalde toediening zijn de gemiddelde AUC-waarden van olmesartan bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis opnieuw ongeveer 65% hoger dan bij vergelijkbare gezonde controlepersonen. De gemiddelde  $C_{max}$ -waarden van olmesartan zijn vergelijkbaar bij patiënten met een leverfunctiestoornis en gezonde personen. Olmesartan medoxomil is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

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

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Gezien het niet-klinische toxiciteitsprofiel van elk bestanddeel wordt er geen exacerbatie van de toxiciteit voor de combinatie verwacht, aangezien elk bestanddeel een ander doelorgaan heeft, d.w.z. de nieren voor olmesartan medoxomil en het hart voor amlodipine.

Tijdens een 3 maanden durend onderzoek bij ratten naar de toxiciteit van herhaalde orale toediening van de combinatie olmesartan medoxomil/amlodipine werden de volgende veranderingen waargenomen: afname van de parameters die met het aantal rode bloedcellen samenhangen en veranderingen in de nieren die beide geïnduceerd zouden kunnen zijn door de olmesartan medoxomil-component; veranderingen in de darmen (dilatatie van het lumen en verdikking van de diffuse mucosa in het ileum en het colon), de bijniere (hypertrofie van de glomerulaire corticale cellen en vacuolenvorming van de gebundelde corticoale cellen) en hypertrofie van de afvoergangen in 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 afzonderlijke stoffen en induceerden ook geen nieuwe toxiciteit. Er werden geen toxicologisch-synergistische effecten waargenomen.

#### ***Olmesartan medoxomil (werkzame stof van Olmesartan/Amlodipine EG)***

In chronische toxiciteitstudies bij ratten en honden had olmesartan medoxomil een effect dat vergelijkbaar was met dat van andere  $AT_1$ -receptorantagonisten en van ACE-remmers: toename van de uremconcentratie en creatinineconcentratie in het bloed, afname van het gewicht van het hart, afname van de parameters die met de rode bloedcellen samenhangen (erythrocyten, hemoglobine,

hematocriet), histologische tekenen van nierbeschadiging (regeneratieve laesies van het nierepitheel, verdikking van de basaalmembraan, dilatatie van de tubuli). Deze ongewenste effecten, die veroorzaakt worden door het farmacologische effect van olmesartan medoxomil, hebben zich ook voorgedaan in preklinische studies met andere AT<sub>1</sub>-receptorantagonisten en ACE-remmers en kunnen worden beperkt door gelijktijdige orale toediening van natriumchloride. In beide diersoorten werd een toename van de plasmarenine-activiteit en hypertrofie/hyperplasie van de juxtaglomerulaire cellen in de nieren waargenomen. Deze veranderingen, die het typische effect zijn van de klasse van ACE-remmers en van andere AT<sub>1</sub>-receptorantagonisten, zouden klinisch niet relevant zijn.

Net als andere AT<sub>1</sub>-receptorantagonisten induceert olmesartan medoxomil een toename van de incidentie van chromosomale breuken in *in vitro* celculturen. In de verschillende *in vivo* studies waarbij olmesartan medoxomil oraal in zeer hoge doses tot 2.000 mg/kg werd toegediend, werd geen enkel significant effect waargenomen. De resultaten van het geheel van de genotoxiciteitstudies doen veronderstellen dat olmesartan bij klinisch gebruik weinig neiging tot genotoxische effecten vertoont.

Olmesartan medoxomil was niet carcinogeen, noch bij ratten in een studie van twee jaar, noch bij muizen waar het onderzocht werd in twee carcinogeniciteitsstudies van 6 maanden met gebruik van transgene diermodellen.

In voortplantingsstudies bij ratten had olmesartan medoxomil geen invloed op de vruchtbaarheid en werd geen enkele aanwijzing van een teratogeen effect waargenomen. Net als bij andere angiotensine II-receptorantagonisten leidde de blootstelling aan olmesartan medoxomil tot een vermindering van de levensduur van de nakomelingen en werd bij de moederdieren een dilatatie van het nierbekken waargenomen op het einde van de dracht en tijdens de lactatieperiode. Net als andere antihypertensiva bleek olmesartan medoxomil tijdens de dracht meer toxisch te zijn bij konijnen dan bij ratten, maar er was geen aanwijzing van een foetotoxisch effect.

## ***Amlodipine (werkzame stof van Olmesartan/Amlodipine EG)***

### *Reproductietoxicologie*

Onderzoeken naar voortplanting bij ratten en muizen hebben een late worp en langdurige worp en verminderde overleving van de jongen aangetoond bij doses van ongeveer 50 keer de maximaal aanbevolen dosis voor de mens op basis van mg/kg.

### *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) in doses tot 10 mg/kg/dag (ongeveer 8 keer\* de maximale aanbevolen dosis bij de mens van 10 mg/dag op basis van mg/m<sup>2</sup>). In een ander onderzoek bij ratten, waarin mannelijke ratten gedurende 30 dagen werden behandeld met een dosis amlodipinebesilaat die vergelijkbaar is met de dosis bij de mens op een mg/kg-basis, werd een afname van het follikelstimulerend hormoon en van testosteron in plasma gevonden en ook een verlaging van de spermadichtheid en van het aantal volledig ontwikkelde spermatiden en Sertoli-cellen.

### *Carcinogenese, mutagenese*

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

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

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### *Tabletkern*

Microkristallijne cellulose

Crospovidon type A

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Magnesiumstearaat

Lactosemonohydraat

#### *Tabletomhulling*

20 mg/5 mg filmomhulde tabletten:

Opadry® II 32F280008 white (hypromellose, lactosemonohydraat, polyethyleenglycol, titaandioxide)

40 mg/5 mg filmomhulde tabletten:

Opadry® II 32F220004 yellow (hypromellose, lactosemonohydraat, polyethyleenglycol, titaandioxide, geel ijzeroxide)

40 mg/10 mg filmomhulde tabletten:

Opadry® II 32F250011 red (hypromellose, lactosemonohydraat, polyethyleenglycol, titaandioxide, rood ijzeroxide, zwart ijzeroxide)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

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

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

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

OPA-Alu-PVC/Alu-blisterverpakking.

Verpakkingsgrootte: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100, 112 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Geen bijzondere vereisten.

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

EG (Eurogenerics) NV  
Heizel Esplanade b22  
1020 Brussel

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

Olmesartan/Amlodipine EG 20 mg/5 mg filmomhulde tabletten: BE515004  
Olmesartan/Amlodipine EG 40 mg/5 mg filmomhulde tabletten: BE515013  
Olmesartan/Amlodipine EG 40 mg/10 mg filmomhulde tabletten: BE515022

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 augustus 2017.

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

Datum van goedkeuring van de tekst: 09/2022.  
Datum van herziening van de tekst: 06/2022.