SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sevikar 20 mg/5 mg, filmomhulde tabletten
Sevikar 40 mg/5 mg, filmomhulde tabletten
Sevikar 40 mg/10 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Sevikar 20 mg/5 mg filmomhulde tabletten:
Elke filmomhulde Sevikar-tablet bevat 20 mg olmesartan medoxomil en 5 mg amlodipine (als amlodipine besilaat).

Sevikar 40 mg/5 mg filmomhulde tabletten:
Elke filmomhulde Sevikar-tablet bevat 40 mg olmesartan medoxomil en 5 mg amlodipine (als amlodipine besilaat).

Sevikar 40 mg/10 mg filmomhulde tabletten:
Elke filmomhulde Sevikar-tablet bevat 40 mg olmesartan medoxomil en 10 mg amlodipine (als amlodipine besilaat).

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Sevikar 20 mg/5 mg filmomhulde tabletten:
Witte, ronde, filmomhulde tabletten met aan één zijde de inscriptie C73.

Sevikar 40 mg/5 mg filmomhulde tabletten:
Crèmekleurige, ronde, filmomhulde tabletten met aan één zijde de inscriptie C75.

Sevikar 40 mg/10 mg filmomhulde tabletten:
Bruinrode, ronde, filmomhulde tabletten met aan één zijde de inscriptie C77.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

Sevikar is geïndiceerd voor gebruik bij patiënten van wie de bloeddruk niet voldoende onder controle kan worden gehouden met olmesartan medoxomil of amlodipine als monotherapie (zie rubriek 4.2 en 5.1).

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering:

Volwassenen:
De aanbevolen dosis van Sevikar is 1 tablet per dag.

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

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

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

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

Gemakkelijkheidshalve kunnen patiënten die olmesartan medoxomil en amlodipine als aparte tabletten krijgen worden overgezet op Sevikar-tabletten die dezelfde dosis van deze twee componenten bevatten.

Sevikar kan al of niet in combinatie met voedsel worden ingenomen.

Bejaarden (65 jaar of ouder)
De aanbevolen dosis moet doorgaans niet aangepast worden bij bejaarde mensen maar het verhogen van de dosering moet met voorzichtigheid gebeuren (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Als het nodig is om de dagdosis op te voeren tot het maximum van 40 mg olmesartan medoxomil per dag, moet de bloeddruk nauwkeurig opgevolgd worden.

Nierfunctiestoornissen
De maximale dosis van olmesartan medoxomil bij patiënten met een geringe tot matige nierfunctiestoornis (creatinine-klaring van 20 – 60 ml/min) is 20 mg eenmaal daags, gezien de beperkte ervaringen met hogere doseringen bij dergelijke patiënten. Het gebruik van Sevikar 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 concentratie van kalium en creatinine te controleren.

Leverinsufficiëntie
Sevikar moet voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met geringe tot matige leverfunctiestoornissen (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis wordt aanbevolen te beginnen met 10 mg olmesartan medoxomil per dag en bedraagt de maximale dosis 20mg eenmaal per dag. Geadviseerd wordt om bij patiënten met leverfunctiestoornissen 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 ernstige leverfunctiestoornissen. De halfwaardetijd van amlodipine is, zoals geldt voor alle calciumantagonisten, verlengd bij patiënten met een verminderde leverfunctie, en de aanbevolen dosering is niet vastgesteld. Sevikar moet bij dergelijke patiënten daarom voorzichtig worden toegediend.
De farmacokinetiek van amlodipine werd niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie. Bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie moet de therapie steeds met de laagste dosis amlodipine opgestart

worden en kan daarna de dosis langzaam verhoogd worden. Leverinsufficiëntie is een contra-indicatie voor het gebruik van sevikar (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en de werkzaamheid van Sevikar bij kinderen en adolescenten die jonger zijn dan 18 jaar werd niet aangetoond. Er zijn hierover geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening:
Het tablet moet worden doorgeslikt met een voldoende hoeveelheid vloeistof (bijv. een glas water). Het tablet mag niet worden stukgekauwd en moet elke dag op hetzelfde tijdstip worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor derivaten van dihydropyridine.
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 Sevikar 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 Sevikar ook amlodipine bevat, is het gecontraïndiceerd bij patiënten met:
- ernstige hypotensie
- shock (inclusief cardiogene shock)
- Obstructie van het uitstroomkanaal van het linkerventrikel (bv. ernstige aortastenose)
- Hemodynamisch onstabiel hartfalen na acuut myocardinfarct

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

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

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

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

Leverfunctiestoornissen:
Patiënten met leverfunctiestoornis hebben een verhoogde blootstelling aan amlodipine en olmesartan medoxomil (zie rubriek 5.2). De toediening van Sevikar aan patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis moet voorzichtig plaatsvinden. Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis mag de dagdosis olmesartan medoxomil niet hoger zijn dan 20 mg (zie rubriek 4.2).
Bij patiënten met leverinsufficientie moet met de laagst mogelijke dosis amlodipine aangevangen worden. Voorzichtigheid is geboden tijdens de aanvang van de therapie alsook als de dosis verhoogt wordt.
Sevikar mag niet gebruikt worden bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

Hyperkalemie:
Evenals met andere angiotensine II-receptorantagonisten en ACE-remmers kan tijdens de behandeling hyperkalemie ontstaan, vooral in geval van nierfunctiestoornissen en/of hartfalen (zie rubriek 4.5). Aanbevolen wordt de concentratie van kalium in het serum bij patiënten met een verhoogd risico goed te controleren. Sevikar kan gebruikt worden in combinatie met kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica, zoutvervangers die kalium bevatten en andere geneesmiddelen die kunnen leiden tot een toename van de kaliumconcentratie (heparine etc.), mits de nodige voorzichtigheid in acht te nemen en de kaliumconcentratie regelmatig te controleren.

Lithium:
Evenals bij andere angiotensine II-receptorantagonisten wordt het gelijktijdige gebruik van Sevikar en lithium niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Stenose van de aorta- of de mitralisklep; obstructieve hypertrofische cardiomyopathie:
Sevikar bevat amlodipine. Daarom is net zoals met alle andere vaatverwijdende middelen, bijzondere voorzichtigheid geboden bij patiënten met een stenose van de aorta- of de mitralisklep of obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

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

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

Patiënten met hartfalen moeten met de nodige voorzichtigheid behandeld worden.

Tijdens een langdurig, placebogecontroleerd onderzoek naar het effect van amlodipine bij patiënten met ernstig hartfalen (NYHA-klasse III en IV) was de waargenomen frequentie van longoedeem, hoger in de amlodipine groep dan in de placebo groep (zie rubriek 5.1). Calciumkanaal blokkers, zoals amlodipine, moeten met de nodige voorzichtigheid gegeven worden bij patiënten met congestief hartfalen, want ze kunnen het risico verhogen op latere cardiovasculaire aandoeningen en overlijden.

Sprue-like enteropathie:
Zeer zelden komt bij patiënten die olmesartan nemen een ernstige vorm van chronische diarrhea met substantieel gewichtsverlies voor. De klachten beginnen van enkele maanden tot jaren na het opstarten van de therapie en worden mogelijk veroorzaakt door een lokaal vertraagde overgevoeligheidsreactie.

Een intestinale biopsie bij de getroffen patiënten toont vaak een villi atrofie aan. Indien een patiënt deze symptomen ontwikkelt tijdens een behandeling met olmesartan en wanneer er geen andere etiologie uitgesproken aanwezig is, moet de olmesartan therapie onmiddellijk gestaakt worden en mag deze niet heropgestart worden. Indien de diarree niet verbetert tijdens de week die volgt op het stopzetten van de olmesartan therapie moet overwogen worden om een specialist te raadplegen (bv. Gastro-enteroloog).

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

Etnische verschillen:

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

Bejaarden
Verhoging van de dosis bij bejaarden kan enkel onder nauw medisch toezicht (zie rubriek 5.2).

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

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Mogelijke interacties die samenhangen met de Sevikar-combinatie:

Hiermee dient rekening gehouden te worden bij gelijktijdig gebruik

Andere bloeddrukverlagende middelen:
Het bloeddrukverlagende effect van Sevikar kan worden versterkt door gelijktijdig gebruik van andere bloeddrukverlagende geneesmiddelen (bijv. alfablokkers, diuretica).

Mogelijke interacties die samenhangen met de olmesartan medoxomil-component van Sevikar:

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

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

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

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

Gelijktijdig gebruik waarbij extra aandacht is vereist

Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), waaronder selectieve COX-2 remmers, acetylsalicylzuur (> 3 g/dag) en niet-selectieve NSAID's:
Als angiotensine II-antagonisten samen met NSAID's worden toegediend kan een verzwakking van het bloeddrukverlagende effect optreden. Bovendien kan het risico op een verslechtering van de nierfunctie vergroten en kan de kaliumconcentratie in het serum toenemen. Daarom wordt aanbevolen de nierfunctie bij het begin van een dergelijke gecombineerde therapie te controleren en te zorgen voor voldoende hydratie van de patiënt.

Colesevelam, galzuur afscheidende component:
Bij gelijktijdige toediening met de galzuur afscheidende component Colesevelam hydrochloride vermindert de systemische blootstelling en piek plasmaconcentratie van olmesartan en het vermindert de t1/2.
De geneesmiddeleninteractie daalt wanneer olmesartan medoxomil ten minste 4 uur voor colesevelam hydrochloride toegediend werd. Het moet overwogen worden om olmesartan medoxomil ten minste 4 uur voor colesevelam hydrochloride toe te dienen (zie rubriek 5.2).

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

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

Mogelijke interacties die samenhangen met de amlodipine-component van Sevikar:
Effecten van andere geneesmiddelen op amlodipine

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

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

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

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

Effecten van amlodipine op andere geneesmiddelen

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

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

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

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

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

Cyclosporine: in een prospectieve studie bij niertransplantatiepatiënten, werd een gemiddelde stijging van 40% in de cyclosporine dalspiegels bij gelijktijdig gebruik met amlodipine.
De gelijktijdige toediening van Sevikar met ciclosporine kan de blootstelling aan ciclosporine verhogen. Opvolging van de ciclosporine dalspiegels bij gelijktijdig gebruik en ciclosporine dosisverlaging dient te gebeuren, indien nodig.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap (zie rubriek 4.3):

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

Olmesartan medoxomil (een actief ingrediënt van Sevikar)

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

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

Het is bekend dat een behandeling met angiotensine II-antagonisten tijdens het tweede en derde trimester bij mensen foetotoxisch is (verslechtering van de nierfunctie, oligohydramnion, vertraging van de verbening van de schedel) en ook toxisch voor de neonaat (nierfalen, hypotensie, hyperkalemie). (zie rubriek 5.3).

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

Amlodipine (een actief ingrediënt van Sevikar)

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

Op basis hiervan wordt het gebruik van Sevikar tijdens het eerste trimester van de zwangerschap niet aanbevolen en is het gebruik ervan tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap gecontraindiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding
Olmesartan wordt uitgescheiden met de melk van lacterende ratten. Het is echter niet bekend of olmesartan in menselijke melk terechtkomt. Amlodipine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het percentage van de maternale dosis gekregen 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. Sevikar wordt niet aanbevolen tijdens het borstvoeden en alternatieve behandelingen die een beter aangetoond veiligheidsprofiel tijdens borstvoeding hebben zijn te verkiezen, zeker tijdens het zogen van een pasgeborene of een te vroeg geboren kind.

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

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

Sevikar kan een lichte tot matige invloed hebben op het vermogen een auto te besturen en machines te bedienen. Duizeligheid, hoofdpijn, misselijkheid of vermoeidheid kan optreden bij patiënten die een bloeddrukverlagende behandeling volgen. Dit kan het vermogen om te reageren verminderen.
Voorzichtigheid is geboden, vooral aan het begin van de behandeling.

4.8 Bijwerkingen

Sevikar:

Tijdens de behandeling met Sevikar werd perifeer oedeem (11,3%), hoofdpijn (5,3%) en duizeligheid (4,5%) het meest frequent gerapporteerd.
De bijwerkingen met Sevikar die gerapporteerd werden in gecontroleerde klinische studies, post-registratie veiligheidsonderzoeken en bij spontane meldingen staan in onderstaande tabel vermeld; alsook de bijwerkingen voor elk van de componenten, olmesartan medoxomil en amlodipine, op basis van hun gekend veiligheidsprofiel.

De volgende terminologie wordt 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 niet worden vastgesteld op basis van de beschikbare gegevens)

MedDRA systeem / orgaanklassen	Bijwerking	Frequentie		
		Olmesartan/ Amlodipine combinatie	Olmesartan	Amlodipine
Bloed- en lymfevataandoeningen	leukocytopenie			zeer zelden
	thrombocytopenie		soms	zeer zelden
Immuunsysteem aandoeningen	allergische reacties /hypersensitiviteit voor het geneesmiddel	zelden		
	anaphylactische reacties		soms	
Voedings- en stofwisselings stoornissen	hyperglycemie			zeer zelden
	hyperkaliëmie	soms	zelden	
	hypertriglyceridemie		vaak	
	hyperurikemie		vaak	
Psychische stoornissen	verwardheid			zelden
	depressie			soms
	slapeloosheid			soms
	prikkelbaar			soms
	verminderd libido	soms		
	stemmingswisselingen (inclusief angst)			soms
Zenuwstelsel aandoeningen	duizeligheid	vaak	vaak	vaak
	dysgeusie			soms

	hoofdpijn	vaak	vaak	vaak (vooral bij aanvang van de therapie)
	hypertonie			zeer zelden
	hypesthesie	soms		soms
	lethargie	soms		
	paresthesie	soms		soms
	perifere neuropathie			zeer zelden
	houdingsafhankelijke duizeligheid	soms		
	slaapstoornissen			soms
	slaperigheid			vaak
	syncope	zelden		soms
	tremor			soms
	extrapyramidale aandoeningen			niet bekend
Oogaandoeningen	gestoord zicht (inclusief diplopie)			vaak
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	tinnitus			soms
	vertigo	soms	soms	
Hart aandoeningen	angina pectoris		soms	Soms (incl. verergeren van angina pectoris)
	aritmie (incl. bradycardie, ventriculaire tachycardie en atrium fibrillatie)			soms
	myocard infarct			zeer zelden
	palpitaties	soms		vaak
	tachycardie	soms		
Bloedvat aandoeningen	hypotensie	soms	zelden	soms
	orthostatische hypotensie	soms		
	flushing	zelden		vaak
	vasculitis			zeer zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas-, en mediastinum aandoeningen	bronchitis		vaak	
	hoesten	soms	vaak	soms
	dyspneu	soms		vaak
	pharyngitis		vaak	
	rhinitis		vaak	soms
Maag-darmstelsel aandoeningen	buikpijn		vaak	vaak
	veranderde intestinale gewoontes (waaronder diarrhee en obstipatie)			vaak
	obstipatie	soms		
	diarree	soms	vaak	
	droge mond	soms		soms
	dyspepsie	soms	vaak	soms
	gastritis			zeer zelden
	gastro-enteritis		vaak	
	tandvlees hyperplasie			zeer zelden

	misselijkheid	soms	vaak	vaak
	pancreatitis			zeer zelden
	pijn in de bovenbuik	soms		
	overgeven	soms	soms	soms
	intestinaal angio-oedeem (zie rubriek 4.4)		zelden	
	Sprue like enteropathie (zie rubriek 4.4)		zeer zelden	
Lever- en galaandoeningen	verhoogde lever enzymes		vaak	zeer zelden (vaak met cholestasis)
	hepatitis			zeer zelden
	geelzucht			zeer zelden
	Auto-immuunhepatitis*		niet bekend	

Huid- en onderhuidaandoeningen	alopecia			soms
	angioneurotisch oedema		zelden	zeer zelden
	allergisch dermatitis		soms	
	erythema multiforme			zeer zelden
	exantheem		soms	soms
	exfoliatief dermatitis			zeer zelden
	hyperhydrosis			soms
	fotosensibiliteit			zeer zelden
	pruritus		soms	soms
	purpura (rode vlekjes)			soms
	Quincke oedeem			zeer zelden
	rash	soms	soms	soms
	huid ontkleuring			soms
	Stevens-Johnson syndroom			zeer zelden
	toxische epidermale necrolyse			niet bekend
	urticaria	zelden	soms	soms
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	gezwollen enkels			vaak
	artralgie			soms
	arthritis		soms	
	rugpijn	soms	vaak	soms
	spierspasmen	soms	zelden	vaak
	myalgie		soms	soms
	pijn in de extremiteiten	soms		
	skelet pijn		vaak	

Nier- en urinewegaandoeningen	acuut nierfalen		zelden	
	haematurie		vaak	
	vaker plassen			soms
	problemen bij het plassen			soms
	nycturie			soms
	pollakisurie	soms		
	nier insufficiëntie		zelden	
	urineweg infectie		vaak	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	erectiestoornissen / impotentie	soms		soms
	gynaecomastie			soms
Algemene aandoeningen en	asthenie	soms	soms	vaak

toedieningsplaatsstoornissen	borstpijn		vaak	soms
	oedeem van het gelaat	zelden	soms	
	vermoeidheid	vaak	vaak	vaak
	griep-achtige symptomen		vaak	
	lethargie		zelden	
	malaise		soms	soms
	oedeem	vaak		zeer vaak
	pijn		vaak	soms
	perifeer oedeem	vaak	vaak	
	pitting oedeem	vaak		

Onderzoek	toename van de creatinine-concentratie in het bloed	soms	zelden	
	toename van de creatinine phosphokinase concentratie in het bloed		vaak	
	afname van de kalium concentratie in het bloed	soms		
	toename van de urea concentratie in het bloed		vaak	
	toename van de urinezuur concentratie in het bloed	soms		
	toename van de concentratie van gamma glutamyl transferase	soms		
	gewichtsafname			soms
	gewichtstoename			soms

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

Een enkel geval van rhabdomyolyse werd gemeld bij een tijdelijk gebruik van angiotensine II-receptorblokkers. Uitzonderlijke gevallen van extrapyramidaal syndroom werden gerapporteerd bij patiënten die met amlodipine behandeld werden

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden.
Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (Website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

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

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

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

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutischecategorie: angiotensine II-antagonisten en calciumantagonisten
ATC-code: C09DB02.

Werkingsmechanisme

Sevikar is een combinatie van een angiotensine II-receptorantagonist, olmesartan medoxomil, en een calciumantagonist, amlodipine besilaat. De combinatie van deze actieve ingrediënten heeft een extra bloeddrukverlagend effect, waardoor de bloeddruk sterker daalt dan bij gebruik van een van de componenten apart.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Sevikar
Tijdens een 8 weken durend, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd factorieel onderzoek bij 1940 patiënten (71% Kaukasisch en 29% niet-Kaukasisch) leidde een behandeling met Sevikar in alle combinaties van doseringen tot een significant sterkere daling van de diastolische en de systolische bloeddruk dan een behandeling met een van de componenten als monotherapie. De gemiddelde daling van de systolische/diastolische bloeddruk was afhankelijk van de dosering: -24/-14 mmHg (20 mg/5 mg combinatie), -25/-16 mmHg (40 mg/5 mg combinatie) en -30/-19 mmHg (40 mg/10 mg combinatie). Sevikar 40mg/5mg reduceerde de systolische/diastolische bloeddruk in rust met een bijkomende 2,5/1,7 mmHg t.o.v. Sevikar 20mg/5mg. Sevikar 40mg/10mg reduceerde de systolische/diastolische bloeddruk in rust met een bijkomende 4,7/3,5 mmHg t.o.v. Sevikar 40mg/5mg. De verhouding van de patiënten die de vooropgestelde bloeddrukwaarden haalden (<140/90 mmHg voor niet diabetici en < 130/80 mmHg voor diabetici) waren respectievelijk 42,5%, 51,0% en 49,1% voor Sevikar 20mg/5mg, 40mg/5mg, 40mg/10mg. Het grootste deel van het bloeddrukverlagende effect van Sevikar werd in de meeste gevallen tijdens de eerste 2 weken van de behandeling bereikt.
Tijdens een tweede dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek werd nagegaan hoe effectief de toevoeging van amlodipine was bij de behandeling van Kaukasische patiënten van wie de bloeddruk niet

goed onder controle kon worden gekregen, na 8 weken behandeling met 20 mg olmesartan medoxomil als monotherapie.
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 verkregen (<140/90 mmHg voor patiënten zonder diabetes en <130/80 voor patiënten met diabetes) was 44,5% voor de 20 mg/5 mg combinatie, vergeleken met 28,5% voor 20 mg olmesartan medoxomil.

Tijdens een volgend onderzoek werd nagegaan wat het effect was van de toevoeging van olmesartan medoxomil in verschillende doseringen bij de behandeling van Kaukasische patiënten van wie de bloeddruk niet goed onder controle kon worden gekregen door gedurende 8 weken 5 mg amlodipine als monotherapie te geven.
Bij de patiënten die verder werden behandeld met uitsluitend 5 mg amlodipine daalde de systolische/diastolische bloeddruk in een periode van 8 weken met -9,9/-5,7 mmHg. Toevoeging van 20 mg 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 verkregen (<140/90 mmHg voor patiënten zonder diabetes en <130/80 voor patiënten met diabetes) was 29,9 % voor de patiënten die werden doorbehandeld met uitsluitend 5 mg amlodipine, 53,5% voor Sevikar 20 mg/5 mg en 50,5% voor Sevikar 40 mg/5 mg.

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

De drie uitgevoerde onderzoeken bevestigen dat het bloeddrukverlagende effect van één Sevikar per dag blijft bestaan gedurende het interval van 24 uur tussen de doses, met een dal-piekratio 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 Sevikar 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 Sevikar 40 mg/5 mg bij 49-67% van de patiënten na een jaar nog steeds aanwezig was.

Olmesartan medoxomil (een actief ingrediënt van Sevikar)

De olmesartan medoxomil-component van Sevikar is een selectieve angiotensine II type 1 (AT1) receptorantagonist. Olmesartan medoxomil wordt snel omgezet in olmesartan, zijn farmacologisch actieve metaboliet. Angiotensine II is het primaire vasoactieve hormoon van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem en speelt een belangrijke rol in de pathofysiologie van hypertensie. De effecten van angiotensine II bestaan onder andere uit vasoconstrictie, stimulatie van de synthese en het vrijkomen van aldosteron, stimulatie van het hart en reabsorptie van natrium door de nieren. Olmesartan remt de vasoconstrictie en de aldosteronsecretie ten gevolge van angiotensine II doordat het binding aan de AT1-receptor in weefsels zoals het gladde spierweefsel in vaatwanden en de bijnieren blokkeert. De werking van olmesartan is onafhankelijk van de bron of de wijze van synthese van angiotensine II. Het selectieve antagonisme van de angiotensine II- (AT1) receptoren door olmesartan leidt tot een toename van de concentratie van renine in het plasma en van de concentraties van angiotensine I en II, alsmede tot enige afname van de concentratie van aldosteron in het plasma.

Bij hypertensie geeft olmesartan medoxomil een dosis-afhankelijke, lang aanhoudende daling van de arteriële bloeddruk. Er zijn geen aanwijzingen voor het optreden van first-dose hypotensie, van tachyfylaxie tijdens een langdurige behandeling of van rebound hypertensie na abrupt staken van de behandeling.

Na een eenmaal daagse toediening aan patiënten met hypertensie geeft olmesartan medoxomil een effectieve en geleidelijke daling van de bloeddruk tijdens het 24-uurs interval tussen de doses. Eenmaal daagse toediening gaf, bij een gelijke dagelijkse dosis, eenzelfde daling van de bloeddruk als tweemaal daagse toediening.

Bij een voortgezette behandeling wordt de maximale daling van de bloeddruk 8 weken na de aanvang bereikt. Een belangrijk deel van het bloeddrukverlagende effect treedt al na 2 weken behandelen op.

De invloed van olmesartan medoxomil op de mortaliteit en de morbiditeit is nog niet bekend.

De “Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention” (ROADMAP) studie bij 4447 patiënten met type 2 diabetes, normo-albuminuria en ten minste één additionele cardiovasculaire risicofactor, onderzocht of een behandeling met olmesartan het ontstaan van microalbuminurie kon vertragen. Gedurende de mediaan opvolgingsperiode van 3.2 jaar, kregen de patiënten ofwel olmesartan of placebo samen met andere antihypertensiva, ACE inhibitoren en ARB’s uitgezonderd.

Op het primaire eindpunt, kon de studie een significante vermindering van het risico aantonen voor het ontstaan van microalbuminurie ten voordele van olmesartan. Na correctie voor de BD verschillen, was deze vermindering echter niet langer statistisch significant. 8.2% (178 op 2160) van de patiënten in the olmesartan groep en 9.8% (210 op 2139) in de placebo groep ontwikkelden microalbuminurie.

Wat de secundaire eindpunten betreft, kwamen cardiovasculaire aandoeningen voor in 96 patiënten (4.3%) met olmesartan en 94 patiënten (4.2%) met placebo. De incidentie van de cardiovasculaire mortaliteit was hoger met olmesartan in vergelijking tot de placebo behandeling (15 patiënten (0.7%) vs. 3 patiënten (0.1%)), dit ondanks vergelijkbare ratios voor niet-fatale stroke (14 patiënten (0.6%) vs. 8 patiënten (0.4%)), niet-fataal myocard infarct (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) onderzocht het effect van olmesartan op de renale en cardiovasculaire bevindingen bij 577 gerandomiseerde Japanse en Chinese type 2 diabetes patiënten met progressieve nefropathie.

Tijdens de mediaan opvolgingsperiode van 3.1 jaar, kregen patiënten ofwel olmesartan ofwel placebo samen met andere antihypertensiva waaronder ACE inhibitoren.

Het primair meervoudige eindpunt (tijd tot de eerste verdubbeling van het serum creatinine, eind-stadium renale aandoening, overlijden door alle oorzaken) kwam voor bij 116 patiënten in the olmesartan groep (41.1%) en 129 patiënten in de placebo groep (45.4%) (HR 0.97 (95% CI 0.75 to 1.24); p=0.791).

Het secundair meervoudige cardiovasculair eindpunt kwam voor bij 40 met olmesartan behandelde patiënten (14.2%) en 53 placebo behandelde patiënten (18.7%). Dit meervoudig cardiovasculair eindpunt omvatte cardiovasculair overlijden bij 10 (3.5%) patiënten die olmesartan kregen versus 3 (1.1%) patiënten die een placebo kregen, algemene mortaliteit 19 (6.7%) versus 20 (7.0%), niet-fatale stroke 8 (2.8%) versus 11 (3.9%) en niet-fataal myocardinfarct 3 (1.1%) versus 7 (2.5%), respectievelijk.

Amlodipine (een actief ingrediënt van Sevikar)

De amlodipine-component van Sevikar 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 bindt aan zowel dihydropyridine- als aan non-dihydropyridine-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 dosis-afhankelijke, lang aanhoudende daling van de arteriële bloeddruk. Er zijn geen aanwijzingen voor het optreden van first-dose hypotensie, van tachyfylaxie tijdens een langdurige behandeling of van rebound hypertensie na abrupt staken van de behandeling.

Na toediening van therapeutische doses aan patiënten met hypertensie geeft amlodipine een effectieve 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, geeft amlodipine in therapeutische doseringen een vermindering van de vaatweerstand in de nieren en een toename van de glomerulaire filtratiesnelheid en de effectieve renale plasmastroom, zonder verandering van de filtratiefractie 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 ejectiefractie van de linker ventrikel en uit beoordeling van de klinische klachten en verschijnselen.

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.

In een langetermijn placebogecontroleerde vervolgstudie (PRAISE2) bleek amlodipine geen effect te hebben op de totale of cardiovasculaire mortaliteit bij patiënten met hartinsufficiëntie van NYHA klasse III/IV zonder klinische symptomen of objectieve waarnemingen wijzend op een onderliggende ischemie en behandeld met stabiele doseringen van ACE-inhibitoren, digitalis en diuretica. In deze zelfde populatie werd amlodipine in verband gebracht met een toegenomen aantal meldingen van longoedeem, hoewel er in vergelijking met placebo geen significant verschil werd waargenomen in de incidentie van toegenomen hartinsufficiëntie.

Behandeling om een hartinfarct te voorkomen (ALLHAT studie):
De gerandomizeerde dubbel-blind morbiditeit-mortaliteit studie, genaamd de „Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)", werd uitgevoerd om nieuwe behandelingsmethoden te kunnen vergelijken: amlodipine 2.5-10 mg/d (calcium kanaal blokker) of lisinopril 10-40 mg/d (ACE-inhibitor) als eerstelijnstherapie tegenover een behandeling met een thiazide-diureticum, chloorthalidone 12.5-25 mg/d in milde tot matige hypertensie. In totaal werden 33 357 hypertensieve patiënten van 55 jaar of ouder gerandomizeerd en voor een gemiddelde periode van 4,9 jaar gevolgd. De patiënten hadden ten minste één additionele risicofactor voor een coronaire hartaandoening (CHD), waaronder: antecedent van myocard infarct of beroerte (> 6 maanden voor deelname aan de studie) of een andere aangetoond atherosclerotische cardiovasculaire aandoening (CVD) (51.5%), type 2 diabetes (36.1%), HDL-C < 35 mg/dL (11.6%), linker ventrikel hypertrophie vastgesteld door electrocardiogram of echocardiographie (20.9%), aktief sigaretten rokend (21.9%).
Het primair eindpunt was een composiet van fataal CHD of niet-fataal myocard infarct. Er was geen significant verschil in het primair eindpunt tussen de amlodipine-therapie en de chloorthalidone-therapie: RR 0,98 95% CI (0.90-1.07) p=0.65. Tussen de secundaire eindpunten, was de incidentie van hartfalen (component van een composiet gecombineerd cardiovasculair eindpunt) significant hoger in de amlodipine groep dan in de chloorthalidone groep (10.2% vs. 7.7%, RR 1.38, 95% CI [1.25-1.52] p<0.001). Echter, er was geen significant

verschil in de globale mortaliteit tussen de amlodipine-therapie en de chloorthalidone-therapie (RR 0.96 95% CI [0.89-1.02] p=0.20).

Overige informatie:

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (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 eind-orgaanschade. VA NEPHRON D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.
In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.
ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen 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 standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten. Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Sevikar

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

Olmesartan medoxomil (een actief ingrediënt van Sevikar)

Absorptie en distributie:
Olmesartan medoxomil is een prodrug. Het wordt snel omgezet in olmesartan, zijn farmacologisch actieve metaboliet, door esterases in het slijmvlies van de darm en in het portale bloed tijdens absorptie uit het maagdarmkanaal. In plasma of excreta is nooit intact olmesartan medoxomil of delen van olmesartan met intacte zijketens aangetroffen. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van een tablet olmesartan is 25,6%. De gemiddelde maximale plasmaconcentratie (Cmax) van olmesartan wordt ongeveer 2 uur na orale inname van olmesartan medoxomil bereikt, en de plasmaconcentraties van olmesartan nemen ongeveer lineair toe met de toename van enkele doseringen tot ongeveer 80 mg.

Voedsel had slechts een minimaal effect op de biologische beschikbaarheid van olmesartan en olmesartan medoxomil kan daarom al of niet in combinatie met voedsel worden ingenomen.

Er zijn geen klinisch relevante geslachtsspecifieke verschillen in de farmacokinetiek van olmesartan geconstateerd.

Olmesartan is in hoge mate gebonden aan plasma-eiwit (99,7%), maar het potentieel voor klinisch significante interacties ten gevolge van verdringing uit de eiwitbinding tussen olmesartan en andere, gelijktijdig toegediende werkzame stoffen die ook sterk aan eiwit zijn gebonden, is gering (zoals blijkt uit het ontbreken van een klinisch significante interactie tussen olmesartan medoxomil en warfarine). Olmesartan bindt zich in verwaarloosbare mate aan bloedcellen. Het gemiddelde verdelingsvolume na intraveneuze toediening is gering (16-29 l).

Biotransformatie en eliminatie:
De totale plasmaklaring van olmesartan was typisch 1,3 l/u (CV, 19%) en verliep relatief langzaam in vergelijking met de bloedstroom door de lever (ca. 90 l/u). Na orale toediening van een enkele dosis met 14C gelabelde 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 (voor ca. 40%) als via de lever en de galwegen (voor ca. 60%) wordt uitgescheiden. Al het verzamelde radioactieve materiaal werd geïdentificeerd als olmesartan. Er werden geen andere belangrijke metabolieten aangetroffen. De enterohepatische recycling van olmesartan is minimaal. Aangezien een groot deel van de olmesartan wordt uitgescheiden via de galwegen is het gebruik van dit middel bij patiënten met een galwegobstructie gecontraindiceerd (zie rubriek 4.3).

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

Geneesmiddelen interacties

Galzuur afscheidende component colesevelam:
Bij gelijktijdige toediening van 40 mg olmesartan medoxomil en 3750 mg colesevelam hydrochloride aan gezonde personen leidt dit tot 28% reductie van de C_{max} en tot 39% reductie van de AUC voor olmesartan. Het effect was minder uitgesproken, 4% en 15% reductie van de C_{max} en AUC respectievelijk, wanneer olmesartan medoxomil toegediend werd 4 uur voor colesevelam hydrochloride. De eliminatie halfwaardetijd van olmesartan werd gereduceerd met 50 – 52% onafhankelijk of dit samen of 4 uur voor colesevelam hydrochloride werd ingenomen (zie rubriek 4.5).

Amlodipine (een actief ingrediënt van Sevikar)

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 vitro-studies blijkt dat ongeveer 97,5% van de circulerende amlodipine aan plasma-eiwitten gebonden is. De biologische beschikbaarheid van amlodipine wordt niet beïnvloed door de gelijktijdige inname van voedsel.

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

Olmesartan medoxomil en amlodipine (actieve ingrediënten van Sevikar)

Speciale patiëntengroepen
- Pediatrische populatie (jonger dan 18 jaar):

Er zijn geen gegevens over de farmacokinetiek bij pediatrische patiënten.

- Bejaarden (65 jaar en ouder):

De AUC van olmesartan bij patiënten met hypertensie in een steady state is, in vergelijking met jongere patiënten, ca. 35% hoger bij bejaarde mensen (65-75 jaar) en ca. 44% hoger bij hoogbejaarde mensen (≥75 jaar) (zie rubriek 4.2). Dit is waarschijnlijk deels te wijten aan de doorgaans verminderde nierfunctie bij deze groep patiënten. Het aanbevolen doseringsschema voor oudere mensen is echter hetzelfde, maar een verhoging van de dosering moet behoedzaam gebeuren.

De tijd nodig tot wanneer de maximale plasmaconcentratie wordt bereikt is bij jonge en bejaarde mensen vergelijkbaar. Bij bejaarde mensen bestaat de neiging tot een afname van de klaring van amlodipine, wat resulteert in een toename van de AUC en de eliminatiehalfwaardetijd. Een stijging in 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 tijdens de steady state toe met respectievelijk 62%, 82% en 179% in geval van lichte, matige en ernstige nierfunctiestoornissen, in vergelijking met gezonde controlepersonen (zie rubrieken 4.2, 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 concentratie van amlodipine in het plasma hangen niet samen met de ernst van de nierfunctiestoornis. Bij dergelijke patiënten mag amlodipine in de normale dosering worden toegediend. Amlodipine kan niet worden verwijderd door middel van dialyse.

- Leverfunctiestoornissen:

Na toediening van een enkele dosis olmesartan per os zijn de AUC-waarden bij patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornissen respectievelijk 6% en 65% hoger dan bij vergelijkbare gezonde controlepersonen.
De ongebonden olmesartanfractie bedraagt 2 uur na toedienen aan gezonde personen, aan patiënten met lichte leverfunctiestoornissen en aan patiënten met matige leverfunctiestoornissen respectievelijk 0,26%, 0,34% en 0,41%. Na herhaalde toediening aan patiënten met matige leverfunctiestoornissen is de gemiddelde AUC van olmesartan ongeveer 65% hoger dan bij vegelijkbare gezonde controlepersonen.
De gemiddelde Cmax-waarden van gezonde personen en olmesartanpatiënten met leverfunctiestoornissen zijn vergelijkbaar. Olmesartan medoxomil is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (zie rubrieken 4.2, 4.4).

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gezien het niet-klinische toxiciteitsprofiel van elke stof wordt er geen exacerbatie van de toxiciteit van de combinatie verwacht, aangezien elke stof 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 olmesartan medoxomil/amlodipine in combinatie, werden volgende veranderingen waargenomen: afname van de parameters die met het aantal rode bloedcellen samenhangen en veranderingen in de nieren die geïnduceerd zouden kunnen zijn door de olmesartan medoxomil-component; veranderingen in de darmen (lumen dilatatie en verdikking van de diffuse mucosa in het ileum en het colon), de bijnieren (hypertrofie van de glomerulaire corticale cellen en vacuolen vorming van de gebundelde corticoale cellen) en hypertrofie van de afvoergangen van de borstklieren die geïnduceerd zouden kunnen zijn door de amlodipine-component. Deze veranderingen leidden niet tot toename van de eerder beschreven en bestaande toxiciteit van de individuele middelen en induceerden ook geen nieuwe toxiciteit. Er werden geen toxicologisch-synergistische effecten waargenomen.

Olmesartan medoxomil (een actief ingrediënt van Sevikar)

Tijdens chronische toxiciteitstudies bij ratten en honden had olmesartan medoxomil een effect dat vergelijkbaar was met dat van andere AT1-receptorantagonisten en van ACE-remmers: toename van de concentratie van ureum en creatinine in het bloed, afname van het gewicht van het hart, afname van de parameters die met de rode bloedcellen samenhangen (erytrocyten, hemoglobine, hematocriet), histologische tekenen van nierbeschadiging (regeneratieve laesies van het nierepitheel, verdikking van de basaalmembraan, dilatatie van de tubuli). Deze neveneffecten die worden veroorzaakt door de farmacologische werking van olmesartan medoxomil zijn ook opgetreden tijdens preklinische onderzoeken met andere AT1-receptorantagonisten en ACE-remmers en kunnen worden beperkt door gelijktijdig natriumchloride per os toe te dienen. In beide diersoorten werd een toename van de renine-activiteit in het plasma en hypertrofie/hyperplasie van de juxtaglomerulaire cellen in de nieren waargenomen. Deze veranderingen, die het typische effect zijn van deze klasse van ACE-remmers en van andere AT1-receptorantagonisten, hebben naar alle waarschijnlijkheid geen klinische betekenis.

Olmesartan medoxomil per os, net als andere AT1-receptorantagonisten, verhoogt de incidentie van chromosoombreuken in in vitro celkweken. Er zijn geen relevante effecten waargenomen tijdens verschillende in vivo-studies waarbij olmesartan medoxomil in zeer hoge doseringen, tot 2000 mg/kg, werd toegediend.
In een uitgebreid onderzoek werd de genotoxiciteit onderzocht en hieruit blijkt dat het zeer onwaarschijnlijk is dat olmesartan bij klinisch gebruik genotoxische effecten zal hebben.
Olmesartan medoxomil was niet carcinogeen, noch bij ratten tijdens een 2 jaar durend onderzoek, noch bij muizen die tijdens twee 6 maanden durende studies naar de carcinogeniciteit met gebruikmaking van transgene modellen zijn bestudeerd.

Tijdens een voortplantingsonderzoek bij ratten had Olmesartan medoxomil geen effect op de vruchtbaarheid en er waren geen aanwijzingen voor teratogene effecten. Evenals bij andere angiotensine II-antagonisten was de overleving van de pasgeboren dieren verminderd na blootstelling aan olmesartan medoxomil en werd dilatatie van het nierbekken waargenomen nadat de moederdieren tijdens de laatste fase van de zwangerschap en tijdens het geven van borstvoeding aan het middel waren blootgesteld.
Evenals bij andere bloeddrukverlagende middelen bleek olmesartan medoxomil toxischer te zijn voor zwangere konijnen dan voor zwangere ratten, maar er waren geen aanwijzingen voor een foetotoxisch effect.

Amlodipine (een actief ingrediënt van Sevikar)

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

Verminderde vruchtbaarheid:
Er was geen sprake van een effect op de vruchtbaarheid van ratten die waren behandeld met amlodipine (mannetjes gedurende 64 dagen en vrouwtjes gedurende 14 dagen voorafgaand aan het paren) bij doses tot 10 mg amlodipine/kg/dag (ongeveer 8 keer* de maximale aanbevolen dosis bij de mens van 10 mg/dag op basis van mg/m2). In een ander onderzoek bij ratten, waarin mannelijke ratten gedurende 30 dagen werden behandeld met een dosis amlodipinebesilaat die vergelijkbaar is met de dosis bij de mens op een mg/kg basis, werd een afname van het follikel-stimulerend hormoon en van testosteron in plasma gevonden en ook verlaging een 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, met concentraties die waren berekend om dagelijkse doseringswaarden te bieden 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/m2) lag voor muizen, maar niet voor 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 :
Gepregelatiniseerd maïszetmeel
Gesilificeerd microkristallijn cellulose (microkristallijn cellulose met colloïdaal siliciumdioxide)
Croscarmellosenatrium
Magnesiumstearaat

Omhulling:
Polyvinylalcohol
Macrogol 3350
Talk
Titaniumdioxide (E171)

IJzer (III)-oxide geel (E172) (alleen in Sevikar 40 mg/ 5 mg en 40 mg/10 mg, filmomhulde tabletten)
IJzer (III)-oxide rood (E172) (alleen in Sevikar 40 mg/ 10 mg, filmomhulde tabletten)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid
Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid
5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking
OPA / aluminium / PVC / aluminium blister.
Inhoud van de verpakking: 14, 28, 30, 56, 90, 98, 10 x 28 en 10 x 30 filmomhulde tabletten.
Geperforeerde blisterverpakkingen (unit dose): 10, 50 en 500 filmomhulde tabletten.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies
Geen bijzondere vereisten.

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

Daiichi Sankyo Nederland B.V.
Boeingavenue 260, 1119 PZ, Schiphol-Rijk, Nederland
Telefoon: 00-31-20-407-20-72
Fax: 00-31-20-407-20-70
info@daiichi-sankyo.nl

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

Sevikar 20 mg/5 mg, filmomhulde tabletten : RVG 100984
Sevikar 40 mg/5 mg, filmomhulde tabletten : RVG 100986
Sevikar 40 mg/10 mg, filmomhulde tabletten : RVG 100987

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 augustus 2008
Datum van laatste verlenging: 12 juli 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 17 januari 2025