

Gerenvooidere versie

OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 20 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/10 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 13 juli 2022

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva 20 mg/5 mg, filmomhulde tabletten
Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva 40 mg/5 mg, filmomhulde tabletten
Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva 40 mg/10 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva 20 mg/5 mg filmomhulde tabletten:

Elke filmomhulde Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva tablet bevat 20 mg olmesartanmedoxomil en 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat).

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva 40 mg/5 mg, filmomhulde tabletten:

Elke filmomhulde Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva tablet bevat 40 mg olmesartanmedoxomil en 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat).

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva 40 mg/10 mg, filmomhulde tabletten:

Elke filmomhulde Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva tablet bevat 40 mg olmesartanmedoxomil en 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat).

Hulpstof met bekend effect:

Elke 20 mg/5 mg tablet bevat 12,30 mg lactosemonohydraat

Elke 40 mg/5 mg tablet bevat 24,60 mg lactosemonohydraat

Elke 40 mg/10 mg tablet bevat 24,60 mg lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

(20 mg/5 mg) Witte, ronde standaard convexe, filmomhulde tabletten, aan één zijde bedrukt met "5", de andere zijde van de tablet heeft een breukstreep en is bedrukt met "2" aan de linkerkant van de breuklijn en "0" aan de rechterkant. De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

(40 mg/5 mg) Gelige, ronde standaard convexe, filmomhulde tabletten, aan één zijde bedrukt met "5", de andere zijde van de tablet heeft een breukstreep en is bedrukt met "4" aan de linkerkant van de breuklijn en "0" aan de rechterkant. De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

Gerenvooidere versie

OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 20 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/10 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 2

(40 mg/10 mg) Bruinachtig rode, ronde standaard convexe, filmomhulde tabletten, aan één zijde bedrukt met "10", de andere zijde van de tablet heeft een breukstreep en is bedrukt met "4" aan de linkerkant van de breuklijn en "0" aan de rechterkant. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva is geïndiceerd voor gebruik bij volwassen patiënten bij wie de bloeddruk onvoldoende onder controle kan worden gehouden met monotherapie van olmesartanmedoxomil of amlodipine (zie rubriek 4.2 en rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dosis van Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva is 1 tablet per dag.

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

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva 40 mg/5 mg kan worden toegediend aan patiënten bij wie de bloeddruk onvoldoende onder controle kan worden gehouden met Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva 20 mg/5 mg.

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva 40 mg/10 mg kan worden toegediend aan patiënten bij wie de bloeddruk onvoldoende onder controle kan worden gehouden met Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva 40 mg/5 mg.

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

Voor het gemak kunnen patiënten die olmesartanmedoxomil en amlodipine als aparte tabletten krijgen worden overgezet op Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva tabletten die dezelfde dosis van deze componenten bevatten.

Gerenvooiderde versie

OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 20 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/10 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 3

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Speciale populaties

Ouderen

Doorgaans hoeft de aanbevolen dosis bij ouderen niet te worden aangepast, maar het verhogen van de dosering dient met voorzichtigheid te gebeuren (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Als het nodig is om de dagdosis op te voeren tot het maximum van 40 mg olmesartanmedoxomil per dag, moet de bloeddruk nauw gecontroleerd worden.

Nierinsufficiëntie

De maximale dosis van olmesartanmedoxomil bij patiënten met een lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van 20 – 60 ml/min) is 20 mg olmesartanmedoxomil eenmaal daags, gezien de beperkte ervaringen met hogere doseringen bij deze patiëntengroep. Het gebruik van Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <20 ml/min) wordt niet aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Bij patiënten met een matige nierinsufficiëntie wordt aanbevolen om de concentratie van kalium en creatinine te controleren.

Leverinsufficiëntie

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Bij patiënten met een matige leverinsufficiëntie wordt aanbevolen te beginnen met 10 mg olmesartanmedoxomil eenmaal daags en de maximale dosis mag niet hoger zijn dan 20 mg eenmaal daags. Geadviseerd wordt om bij patiënten met een leverinsufficiëntie die reeds diuretica en/of andere antihypertensiva gebruiken de bloeddruk en de nierfunctie nauwlettend te controleren. Er is geen ervaring met het gebruik van olmesartanmedoxomil bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Zoals bij alle calciumantagonisten is de halfwaardetijd van amlodipine verlengd bij patiënten met een verminderde leverfunctie en de aanbevolen dosering is niet vastgesteld. Derhalve moet Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva bij deze patiënten met voorzichtigheid worden toegediend. De farmacokinetiek van amlodipine is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Bij patiënten met een leverinsufficiëntie moet amlodipine worden opgestart met de laagste dosis en langzaam verhoogd worden. Het gebruik van Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Pediatische populatie

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

Wijze van toediening

De tablet moet worden doorgeslikt met een voldoende hoeveelheid vloeistof (bijv. een glas water). Er

Gerenvoieerde versie

OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 20 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/10 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 4

mag niet op de tablet worden gekauwd en de tablet dient elke dag op hetzelfde tijdstip te worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, derivaten van dihydropyridine of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

Ernstige leverinsufficiëntie en galwegobstructie (zie rubriek 5.2).

Het gelijktijdig gebruik van de combinatie van olmesartan en amlodipine met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Vanwege de amlodipinecomponent in Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva, 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 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 zware diuretische therapie, een zoutbeperkt dieet, diarree of overgeven, met name na toediening van de eerste dosis. Het wordt aanbevolen om deze situatie te corrigeren alvorens de combinatie olmesartan en amlodipine toe te dienen of om de patiënt bij het begin van de behandeling onder strikt medisch toezicht te houden.

Andere aandoeningen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem stimuleren:

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

Renovasculaire hypertensie:

Er bestaat een verhoogd risico op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie als patiënten met een bilaterale nierarteriestenose of een stenose van de arterie naar een enkele functionerende nier, worden

Gerenvoieerde versie

OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 20 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/10 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 5

behandeld met geneesmiddelen die invloed hebben op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem.

Nierinsufficiëntie en niertransplantatie:

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

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

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt derhalve niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Indien behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en samen met frequente nauwkeurige controle van de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk.

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

Leverinsufficiëntie:

Blootstelling aan amlodipine en olmesartanmedoxomil is verhoogd bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). Indien Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva wordt toegediend aan patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie is voorzichtigheid geboden. Bij patiënten met een matige leverinsufficiëntie mag de dosis olmesartanmedoxomil niet hoger zijn dan 20 mg (zie rubriek 4.2). Bij patiënten met leverinsufficiëntie moet worden begonnen met de laagst mogelijke dosis amlodipine. Voorzichtigheid is geboden zowel bij de aanvang van de therapie als bij verhoging van de dosis. Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Hyperkaliëmie:

Net als bij andere angiotensine II-receptorantagonisten en ACE-remmers kan tijdens de behandeling hyperkaliëmie optreden, vooral in geval van nierinsufficiëntie en/of hartfalen (zie rubriek 4.5). Nauwlettende controle van de kaliumspiegel in het serum bij risicopatiënten wordt aangeraden.

Gelijktijdig gebruik met kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica, zoutvervangers die kalium bevatten en andere geneesmiddelen die kunnen leiden tot een verhoging van de kaliumspiegel (heparine etc.), dient met voorzichtigheid te gebeuren en met regelmatige controle van de

Gerenvooiderde versie

OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 20 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/10 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 6

kaliumpiegels.

Lithium:

Net als bij andere angiotensine II-receptorantagonisten wordt het gelijktijdig gebruik van Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva en lithium niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

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

Vanwege de amlodipinecomponent in Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva is, net als bij alle andere vaatverwijdende middelen, bijzondere voorzichtigheid geboden bij patiënten met een stenose van de aorta- of de mitralisklep of met obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

Primair aldosteronisme:

Patiënten met primair aldosteronisme zullen in de regel niet reageren op antihypertensiva die werken door remming van het renine-angiotensinesysteem. Het gebruik van Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva wordt daarom bij dergelijke patiënten niet aangeraden.

Hartfalen:

Als gevolg van de remming van het renine-angiotensinealdosteronsysteem, zijn bij gevoelige personen veranderingen in de nierfunctie te verwachten. Bij patiënten met ernstig hartfalen, wiens nierfunctie afhankelijk kan zijn van de activiteit van het renineangiotensine- aldosteronsysteem, is behandeling met 'angiotensin-converting enzyme' (ACE)-remmers en angiotensine-receptorantagonisten in verband gebracht met het ontstaan van oligurie en/of progressieve azotemie en (zelden) met acuut nierfalen en/of overlijden.

Patiënten met hartfalen moeten met voorzichtigheid behandeld worden. Tijdens een langlopend, placebogecontroleerd onderzoek naar amlodipine bij patiënten met ernstig hartfalen (NYHA-klasse III en IV) was het aantal meldingen van longoedeem hoger in de amlodipinegroep dan in de placebogroep (zie rubriek 5.1).

Calciumkanaalblockers, waaronder amlodipine, moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met congestief hartfalen, want ze kunnen het risico op latere cardiovasculaire aandoeningen en overlijden verhogen.

Spruw-achtige enteropathie:

Zeer zelden zijn gevallen van ernstige chronische diarree met substantieel gewichtsverlies, optredend enkele maanden tot jaren na de start met het geneesmiddel, gemeld bij patiënten die olmesartan innemen, mogelijk veroorzaakt door een lokaal vertraagde overgevoeligheidsreactie. Intestinale biopsieën van patiënten toonden vaak villi atrofie aan. Indien een patiënt deze symptomen ontwikkelt tijdens behandeling met olmesartan, en er geen andere evidente etiologieën aanwezig zijn, moet de behandeling met olmesartan onmiddellijk stopgezet worden en mag deze niet heropgestart worden. Indien de diarree niet vermindert gedurende de week na stopzetting, moet advies van een andere specialist (bijv. een gastro-enteroloog) overwogen worden.

Etnische verschillen:

Gerenvooidere versie

OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 20 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/10 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 7

Zoals bij alle angiotensine II-antagonisten kan het bloeddrukverlagende effect van Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva iets minder zijn bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten, mogelijk vanwege een hogere prevalentie van een lage reninestatus bij negroïde patiënten met hypertensie.

Ouderen:

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

Zwangerschap:

Tijdens de zwangerschap dient niet met angiotensine II-antagonisten gestart te worden. Tenzij het voortzetten van de behandeling met angiotensine II-antagonisten van essentieel belang wordt beschouwd, dienen patiënten die van plan zijn zwanger te worden, te worden omgezet naar alternatieve antihypertensie-behandelingen met een vastgesteld veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap. Indien een zwangerschap is vastgesteld, moet de behandeling met angiotensine II-antagonisten onmiddellijk worden gestopt en, zo nodig, met een alternatieve behandeling worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Overige:

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

Hulpstoffen

Natrium

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

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 gerelateerd aan Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva:

Houd bij gelijktijdig gebruik rekening met

Andere bloeddrukverlagende middelen:

Het bloeddrukverlagende effect van Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva kan worden versterkt door gelijktijdig gebruik van andere bloeddrukverlagende geneesmiddelen (bijv. alfablokkers, diuretica).

Mogelijke interacties gerelateerd aan de olmesartanmedoxomil-component van Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva:

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

Gerenvooiderde versie

**OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 20 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/10 MG**
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 13 juli 2022

Bladzijde : 8

ACE-remmers, angiotensine II- receptorantagonisten of aliskiren:

De gegevens uit klinische studies hebben laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren geassocieerd wordt 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 serumkaliumspiegels kunnen verhogen (bijv. heparine, ACE-remmers), kan leiden tot verhogingen van het serumkalium (zie rubriek 4.4). Als geneesmiddelen, die invloed hebben op de kaliumconcentratie, gelijktijdig met Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva worden voorgeschreven, wordt aanbevolen de serumkaliumspiegel te controleren.

Lithium:

Reversibele toenames van serumlithiumconcentraties en toxiciteit zijn gemeld bij gelijktijdige toediening van lithium met 'angiotensine-converting-enzyme'-remmers en, zelden, met angiotensine II-antagonisten. Derhalve wordt gelijktijdig gebruik van Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva en lithium niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Als gelijktijdig gebruik van Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva en lithium noodzakelijk blijkt, wordt nauwkeurige controle van de serumlithiumspiegel aangeraden.

Gelijktijdig gebruik dat oplettendheid vereist

Niet-steroïde 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 bloeddrukverlagend effect optreden. Bovendien kan gelijktijdig gebruik van angiotensine II-antagonisten samen met NSAID's het risico op een verslechtering van de nierfunctie vergroten en leiden tot een verhoging van de serumkaliumspiegel. Derhalve wordt controle van de nierfunctie aan het begin van zo'n combinatietherapie aanbevolen, net als adequate hydratatie van de patiënt.

Galzuurafscheidende component colesevelam:

Gelijktijdige toediening van de galzuurafscheidende component colesevelamhydrochloride vermindert de systemische blootstelling en piekplasmaconcentratie van olmesartan en het vermindert $t_{1/2}$. Toediening van olmesartanmedoxomil ten minste 4 uur voor colesevelamhydrochloride verminderde het effect van de geneesmiddeleninteractie. Toediening van olmesartanmedoxomil ten minste 4 uur voor de dosis colesevelamhydrochloride moet worden overwogen (zie rubriek 5.2).

Aanvullende informatie

Na behandeling met een antacidum (aluminium-magnesium-hydroxide) werd een bescheiden vermindering van de biologische beschikbaarheid van olmesartan waargenomen.

Gerenvooiderde versie

OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 20 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/10 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 9

Olmesartanmedoxomil had geen significant effect op de farmacokinetiek of farmacodynamiek van warfarine of op de farmacokinetiek van digoxine. Gelijktijdige toediening van olmesartanmedoxomil en pravastatine had bij gezonde personen geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van een van beide componenten.

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

Mogelijke interacties gerelateerd aan de amlodipine-component van Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva:

Effecten van andere geneesmiddelen op amlodipine

CYP3A4-remmers:

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

CYP3A4-inductoren:

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

Toediening van amlodipine met grapefruit of grapefruitsap wordt niet aanbevolen, omdat dit bij sommige patiënten de biologische beschikbaarheid kan doen toenemen, hetgeen resulteert in versterkte bloeddrukverlagende effecten.

Dantroleen (infuus):

Bij dieren zijn letaal ventrikelfibrilleren en cardiovasculaire collaps waargenomen samen met hyperkaliëmie na toediening van verapamil en intraveneus dantroleen. Vanwege 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.

Gerenvooidere versie

OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 20 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/10 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 10

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

Simvastatine:

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

Tacrolimus:

Er is een risico op verhoogde tacrolimus-bloedspiegels als het gelijktijdig wordt toegediend met amlodipine, maar het farmacokinetische mechanisme van deze interactie wordt niet volledig begrepen. Om toxiciteit van tacrolimus te voorkomen, vereist toediening van amlodipine bij een patiënt behandeld met tacrolimus controle van tacrolimus-bloedspiegels en, indien nodig, aanpassing van de dosis tacrolimus.

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.

Ciclosporine:

In een prospectieve studie bij niertransplantatiepatiënten, werd bij gelijktijdig gebruik met amlodipine een gemiddelde stijging van 40% in de ciclosporine-dalspiegels gezien. De gelijktijdige toediening van de combinatie van olmesartanmedoxomil en amlodipine met ciclosporine kan de blootstelling aan ciclosporine verhogen. Controle van de ciclosporine-dalspiegels bij gelijktijdig gebruik en ciclosporine-dosisverlaging dient plaats te vinden, indien nodig.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap (zie rubriek 4.3)

Er zijn geen gegevens over het gebruik van de combinatie van olmesartan en amlodipine bij zwangere vrouwen.

Er zijn geen onderzoeken met de combinatie van olmesartan en amlodipine naar het toxische effect op de voortplanting van dieren uitgevoerd.

Olmesartanmedoxomil (werkzame stof van Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva)

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

Uit de epidemiologische gegevens betreffende het risico op teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-inhibitoren tijdens het eerste trimester van de zwangerschap kunnen geen conclusies worden getrokken; een kleine toename van het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen

Gerenvooide versie

**OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 20 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/10 MG
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 11

gecontroleerde epidemiologische gegevens over het risico van angiotensine II-antagonisten zijn, kunnen er vergelijkbare risico's voor deze klasse van geneesmiddelen bestaan. Tenzij de voortzetting van de behandeling met angiotensine-II-antagonisten van essentieel belang is, dienen patiënten die van plan zijn zwanger te worden, overgezet te worden op een alternatieve antihypertensie-behandeling waarvan de veiligheid tijdens de zwangerschap is vastgesteld. Indien 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 (verslechtering van de nierfunctie, oligohydramnion, vertraging van de verbening van de schedel) en ook toxisch voor de neonat is (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) (zie rubriek 5.3).

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

Amlodipine (werkzame stof van Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva)

Volgens de gegevens over een klein aantal gevallen van blootstelling tijdens de zwangerschap hebben amlodipine of andere calciumreceptor-antagonisten geen nadelige effecten op de gezondheid van de foetus. Er kan echter een risico bestaan op een verlengde bevalling.

Als gevolg hiervan wordt het gebruik van de combinatie olmesartan en amlodipine tijdens het eerste trimester van de zwangerschap niet aanbevolen en is het gebruik tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

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

Tijdens de borstvoeding wordt de combinatie olmesartan en amlodipine niet aanbevolen en alternatieve behandelingen met een beter aangetoond veiligheidsprofiel hebben de voorkeur, vooral tijdens het zogen van een pasgeborene of een te vroeg geboren kind.

Vruchtbaarheid

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

Gerenvoieerde versie

OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 20 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/10 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 12

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

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva kan een lichte of matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Duizeligheid, hoofdpijn, misselijkheid of vermoeidheid komen in een enkel geval voor bij patiënten die een bloeddrukverlagende behandeling volgen, hetgeen invloed kan hebben op het vermogen om te reageren. Voorzichtigheid is geboden, vooral aan het begin van de behandeling.

4.8 Bijwerkingen

De combinatie olmesartan en amlodipine:

Tijdens de behandeling met olmesartan en amlodipine werd perifeer oedeem (11,3%), hoofdpijn (5,3%) en duizeligheid (4,5%) het vaakst gerapporteerd.

Bijwerkingen van de combinatie olmesartan en amlodipine gerapporteerd in klinische studies, post-registratieveiligheidsonderzoeken en bij spontane meldingen staan in onderstaande tabel vermeld, alsook de bijwerkingen voor elk van de componenten, olmesartanmedoxomil en amlodipine, op basis van het bekende veiligheidsprofiel van deze stoffen.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

*Ze*er vaak ($\geq 1/10$)

*Va*ak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

*Ze*er zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

MedDRA systeem/ orgaanklassen	Bijwerkingen	Frequentie		
		Olmesartan/ Amlodipine- combinatie	Olmesartan	Amlodipine
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Leukocytopenie			zeer zelden
	Trombocytopenie		soms	zeer zelden
Immuunsysteemaandoeningen	Allergische reactie /Overgevoeligheid voor het geneesmiddel	zelden		zeer zelden
	Anafylactische reactie		soms	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperglykemie			zeer zelden
	Hyperkaliëmie	soms	zelden	
	Hypertriglyceridemie		vaak	
	Hyperurikemie		vaak	
Psychische stoornissen	Verwardheid			zelden
	Depressie			soms
	Slapeloosheid			soms

Gerenvoieerde versie

**OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 20 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/10 MG
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 13

	Prikkelbaarheid			soms
	Verminderd libido	soms		
	Stemmingswisselingen (inclusief angst)			soms
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid	vaak	vaak	vaak
	Dysgeusie			soms
	Hoofdpijn	vaak	vaak	vaak (vooral bij aanvang van de therapie)
	Hypertonie			zeer zelden
	Hypo-esthesie	soms		soms
	Lethargie	soms		
	Paresthesie	soms		soms
	Perifere neuropathie			zeer zelden
	Houdingsafhankelijke duizeligheid	soms		
	Slaapstoornissen			soms
	Slaperigheid			vaak
	Syncope	zelden		soms
	Tremor			soms
	Extrapiramidale stoornis			niet bekend
Oogaandoeningen	Gestoord zicht (inclusief diplopie)			vaak
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Tinnitus			soms
	Vertigo	soms	soms	
Hartaandoeningen	Angina pectoris		soms	soms (incl. verergeren van angina pectoris)
	Aritmie (incl. bradycardie, ventriculaire tachycardie en atriumfibrillatie)			soms
	Myocardinfarct			zeer zelden
	Palpataties	soms		vaak
	Tachycardie	soms		
Bloedvataandoeningen	Hypotensie	soms	zelden	soms
	Orthostatische hypotensie	soms		
	Roodheid van de huid (flushing)	zelden		vaak
	Vasculitis			zeer zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas-, en mediastinumaandoeningen	Bronchitis		vaak	
	Hoesten	soms	vaak	soms
	Dyspneu	soms		vaak
	Faryngitis		vaak	
	Rinitis		vaak	soms
Maagdarmsstelselaandoeningen	Buikpijn		vaak	vaak
	Veranderde intestinale gewoontes (waaronder diarree en obstipatie)			vaak
	Obstipatie	soms		

Gerenvoieerde versie

**OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 20 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/10 MG
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 14

	Diarree	soms	vaak	
	Droge mond	soms		soms
	Dyspepsie	soms	vaak	vaak
	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
	"Spruw-achtige" enteropathie (zie rubriek 4.4)		zeer zelden	
Lever- en galaandoeningen	Leverenzymen verhoogd		vaak	zeer zelden (vaak met cholestasis)
	Hepatitis			zeer zelden
	Auto-immunhepatitis*		niet bekend	
	Geelzucht			zeer zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia			soms
	Angioneurotisch oedeem		zelden	zeer zelden
	Allergische dermatitis		soms	
	Erythema multiforme			zeer zelden
	Exantheem		soms	soms
	Exfoliatieve dermatitis			zeer zelden
	Hyperhidrose			soms
	Fotosensibiliteit			zeer zelden
	Pruritus		soms	soms
	Purpura (rode vlekjes)			soms
	Quincke oedeem			zeer zelden
	Uitslag	soms	soms	soms
	Huidverkleuring			soms
	Stevens-Johnson syndroom			zeer zelden
	Toxische epidermale necrolyse			niet bekend
	Urticaria	zelden	soms	soms
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Gezwellen enkels			vaak
	Artralgie			soms
	Artritis		vaak	
	Rugpijn	soms	vaak	soms
	Spierspasmen	soms	zelden	vaak
	Myalgie		soms	soms
	Pijn in de extremiteiten	soms		
	Skeletpijn		vaak	
Nier- en urinewegaandoeningen	Acuut nierfalen		zelden	
	Hematurie		vaak	
	Vaker plassen			soms
	Mictiestoornis			soms

Gerenvoieerde versie

**OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 20 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/10 MG
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**Datum : 13 juli 2022****1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken****Bladzijde : 15**

	Nycturie			soms
	Pollakisurie	soms		
	Nierinsufficiëntie		zelden	
	Urineweginfectie		vaak	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Erectiestoornissen / impotentie	soms		soms
	Gynaecomastie			soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie	soms	soms	vaak
	Pijn op de borst		vaak	soms
	Oedeem van het gelaat	zelden	soms	
	Vermoeidheid	vaak	vaak	vaak
	Griepachtige symptomen		vaak	
	Lethargie		zelden	
	Malaise		soms	soms
	Oedeem	vaak		zeer vaak
	Pijn		vaak	soms
	Perifeer oedeem	vaak	vaak	
	Pitting oedeem	vaak		
Onderzoeken	Toename van de creatinineconcentratie in het bloed	soms	zelden	
	Toename van de creatininefosfokinase concentratie in het bloed		vaak	
	Afname van de kalium concentratie in het bloed	soms		
	Bloedureumconcentratie verhoogd		vaak	
	Toename van de urinezuur concentratie in het bloed	soms		
	Toename van de concentratie van gamma-glutamyltransferase	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.

Enkele gevallen van rabdomyolyse zijn gemeld bij een tijdelijk gebruik van angiotensine II-receptorblokkers. Enkele gevallen van extrapyramidaal syndroom zijn 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.

Gerenvoieerde versie

OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 20 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/10 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 16

4.9 Overdosering

Symptomen:

Er is geen ervaring met overdosering van de combinatie olmesartan en amlodipine. De meest waarschijnlijke effecten van overdosering van olmesartanmedoxomil zijn hypotensie en tachycardie. Bradycardie zou kunnen voorkomen indien parasympathische (vagus) stimulatie zou plaatsvinden. Van overdosering met amlodipine kan overmatige perifere vasodilatatie met duidelijke hypotensie en mogelijk reflEXTACHYCARDIE worden verwacht. Uitgesproken en potentieel langdurige systemische hypotensie, al dan niet met shock met een fatale afloop, is gemeld.

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 actieve kool direct of tot binnen 2 uur na inname, de absorptie van amlodipine substantieel vermindert.

Klinisch significante hypotensie ten gevolge van een overdosering van Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva vereist actieve ondersteuning van het cardiovasculaire systeem, waaronder nauwkeurige controle van de hart- en longfunctie, het hoog leggen van de extremiteiten en aandacht voor het circulerend volume en de urineproductie. Een vasoconstrictor kan helpen de vaattonus en de bloeddruk te herstellen, mits er voor het gebruik daarvan geen contra-indicatie bestaat. Intraveneuze toediening van calciumgluconaat kan helpen bij het omkeren van de effecten van de calciumkanaalblokkering.

Aangezien amlodipine in sterke mate aan eiwit is gebonden, heeft dialyse waarschijnlijk geen gunstig effect. 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 medoxomil/Amlodipine Teva is een combinatie van een angiotensine II-receptorantagonist, olmesartanmedoxomil, en een calciumantagonist, amlodipinebesilaat. De combinatie van deze werkzame stoffen heeft een extra bloeddrukverlagend effect, waardoor de bloeddruk sterker daalt dan bij gebruik

Gerenvoieerde versie

OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 20 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/10 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 13 juli 2022

Bladzijde : 17

van elk van de componenten apart.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De combinatie olmesartan en amlodipine

Tijdens een 8 weken durend, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd factoriaal onderzoek bij 1940 patiënten (71% blank en 29% niet-blank), resulteerde de behandeling met elke dosiscombinatie olmesartan en amlodipine tot een significant sterkere daling van de diastolische en de systolische bloeddruk dan behandeling met de afzonderlijke 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).

Olmesartan en amlodipine 40 mg/5 mg reduceerden de systolische/diastolische bloeddruk in rust met een bijkomende 2,5/1,7 mmHg ten opzichte van olmesartan en amlodipine 20 mg/5 mg. Evenzo reduceerden olmesartan en amlodipine 40 mg/10 mg de systolische/diastolische bloeddruk in rust met een bijkomende 4,7/3,5 mmHg ten opzichte van olmesartan en amlodipine 40 mg/5 mg.

De verhouding van de patiënten die de vooropgestelde bloeddrukwaarden haalden (<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 olmesartan en amlodipine 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, 40 mg/10 mg.

Het grootste deel van het bloeddrukverlagende effect van de combinatie olmesartan en amlodipine werd in het algemeen binnen de eerste 2 weken van de behandeling bereikt.

In een tweede dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek werd de effectiviteit geëvalueerd van toevoeging van amlodipine aan de behandeling van blanke patiënten van wie na 8 weken monotherapie met 20 mg olmesartanmedoxomil de bloeddruk niet goed onder controle was.

Van patiënten bij wie de behandeling werd voortgezet met uitsluitend 20 mg olmesartanmedoxomil daalde de systolische/diastolische bloeddruk in een volgende periode van 8 weken met -10,6/-7,8 mmHg. De toevoeging van 5 mg amlodipine gedurende 8 weken resulteerde in 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 mmHg voor patiënten met diabetes) was 44,5% voor de 20 mg/5 mg combinatie, vergeleken met 28,5% voor 20 mg olmesartanmedoxomil.

Een volgend onderzoek evalueerde de toevoeging van verschillende doseringen olmesartanmedoxomil bij blanke patiënten van wie na 8 weken monotherapie met 5 mg amlodipine de bloeddruk niet goed onder controle was.

Bij patiënten die de behandeling voortzetten met uitsluitend 5 mg amlodipine daalde de systolische/diastolische bloeddruk na verdere 8 weken met -9,9/-5,7 mmHg. De toevoeging van 20 mg

Gerenvoieerde versie

OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 20 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/10 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 18

olmesartanmedoxomil resulteerde in een daling van de systolische/diastolische bloeddruk met -15,3/-9,3 mmHg, en de toevoeging van 40 mg olmesartanmedoxomil resulteerde in 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 olmesartan en amlodipine 20 mg/5 mg en 50,5% voor olmesartan en amlodipine 40 mg/5 mg.

Er zijn geen gerandomiseerde gegevens beschikbaar die het gebruik van de gemiddelde dosis van de combinatie olmesartan en amlodipine vergelijken met een tot de maximale dosis stijgende amlodipine of olmesartan monotherapie bij hypertensiepatiënten van wie de bloeddruk niet goed onder controle is.

De drie uitgevoerde onderzoeken bevestigen dat het bloeddrukverlagende effect van de combinatie olmesartan en amlodipine eenmaal daags aanhield gedurende de het 24-uurs doseringsinterval, met een dal-piek-ratio van 71 tot 82% voor de systolische en de diastolische respons, en met 24 uur aanhoudend effect, zoals bevestigd door middel van ambulante bloeddrukmeting.

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

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

Olmesartanmedoxomil (werkzame stof van Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva)

De olmesartanmedoxomil-component van de combinatie van olmesartan en amlodipine is een selectieve angiotensine II type 1 (AT1) receptorantagonist. Olmesartanmedoxomil wordt snel omgezet in de farmacologisch actieve metabooliet, olmesartan. 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 effecten van aldosteronsecretie van angiotensine II door de binding aan de AT1-receptor in weefsels zoals het gladde spierweefsel in vaatwanden en de bijniere te blokkeren. 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 resulteert in een toename van de concentratie van renine in het plasma en van de concentraties van angiotensine I en II, en in enige afname van de concentratie van aldosteron in het plasma.

Bij hypertensie veroorzaakt olmesartanmedoxomil een dosisafhankelijke, lang aanhoudende daling van de arteriële bloeddruk. Er is geen bewijs voor first-dose hypotensie, van tachyfylixie tijdens een langetermijnbehandeling of van rebound-hypertensie na abrupt staken van de behandeling.

Gerenvoieerde versie

**OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 20 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/10 MG
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 13 juli 2022

Bladzijde : 19

Na een eenmaaldaagse toediening aan patiënten met hypertensie geeft olmesartanmedoxomil een effectieve en geleidelijke daling van de bloeddruk gedurende het 24-uurs interval tussen de doses. Eenmaal daags doseren gaf een vergelijkbare daling van de bloeddruk als tweemaal daags doseren met een gelijke dagelijkse dosis.

Bij voortgezette behandeling worden maximale dalingen van de bloeddruk 8 weken na de aanvang van de therapie bereikt, hoewel een belangrijk deel van het bloeddrukverlagende effect al na 2 weken behandelen wordt gezien.

De invloed van olmesartanmedoxomil 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 behandeling met olmesartan het ontstaan van microalbuminurie kon vertragen. Gedurende de mediane opvolgingsperiode van 3,2 jaar, kregen de patiënten ofwel olmesartan of placebo samen met andere antihypertensiva, behalve ACE-remmers of ARB's.

Op het primaire eindpunt, toonde de studie een significante risicovermindering wat betreft de tijd tot het ontstaan van microalbuminurie ten voordele van olmesartan. Na correctie voor de bloeddrukverschillen, was deze risicovermindering niet langer statistisch significant. 8,2% (178 op 2160) van de patiënten in de olmesartangroep en 9,8% (210 op 2139) in de placebogroep ontwikkelden microalbuminurie.

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

Het "Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial" (ORIENT) onderzoek onderzocht het effect van olmesartan op 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 patiënten ofwel olmesartan ofwel placebo in aanvulling op andere antihypertensiva waaronder ACE-remmers.

Het primair samengesteld eindpunt (tijd tot de eerste verdubbeling van serumcreatinine, nierfalen, overlijden door alle oorzaken) trad op bij 116 patiënten in de olmesartan-groep (41,1%) en 129 patiënten in de placebogroep (45,4%) (HR 0,97 (95% BI 0,75 tot 1,24); p=0,791). Het samengestelde secundaire cardiovasculair eindpunt trad op bij 40 met olmesartan behandelde patiënten (14,2%) en 53 met placebo behandelde patiënten (18,7%). Dit samengesteld cardiovasculair eindpunt omvatte

Gerenvooiderde versie

**OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 20 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/10 MG
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 20

cardiovasculair overlijden bij respectievelijk 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 beroerte 8 (2,8%) versus 11 (3,9%) en niet-fataal myocardinfarct 3 (1,1%) versus 7 (2,5%).

Amlodipine (werkzame stof van Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva)

De amlodipine-component van Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva is een calciumantagonist die de transmembraneuze instroom van calciumionen door de potentiaal-afhankelijke type L-kanalen naar de hartspier en het gladde spierweefsel remt. Gegevens uit experimenteel onderzoek wijzen erop dat amlodipine zich bindt aan zowel dihydropyridine- als aan non-dihydropyridine-bindingsplaatsen. Amlodipine is relatief bloedvatspecifiek, met een sterker effect op gladde spiercellen in vaten dan op hartspiercellen. De bloeddrukverlagende werking van amlodipine komt voort uit een direct relaxerend effect op gladde spiercellen in arteriewanden, hetgeen leidt tot een afname van de perifere weerstand en zodoende tot daling van de bloeddruk.

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

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

Tijdens onderzoeken naar de hemodynamica bij patiënten met hartfalen en tijdens klinische studies met inspanningstesten bij patiënten met hartfalen in NYHA-klasse II-IV, bleek amlodipine geen klinische verslechtering te veroorzaken, zoals bleek uit meting van de inspanningstolerantie, de ejectionfractie van de linker ventrikel en uit beoordeling van de klinische verschijnselen en symptomen.

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

In een opvolgende, lange termijn, placebogecontroleerde studie (PRAISE-2) naar amlodipine bij patiënten met hartfalen van NYHA klasse III en IV zonder klinische symptomen of objectieve waarnemingen wijzend op een onderliggende ischemie en behandeld met stabiele doseringen van ACE-remmers, digitalis en diuretica, bleek amlodipine geen effect te hebben op de totale of cardiovasculaire mortaliteit. In deze zelfde populatie werd amlodipine in verband gebracht met een toegenomen aantal meldingen van longoedeem, hoewel er in vergelijking met placebo geen significant verschil werd waargenomen in de incidentie van verslechterd hartfalen.

Gerenvoieerde versie

OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 20 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/10 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 13 juli 2022

Bladzijde : 21

Behandeling om een hartinfarct te voorkomen (ALLHAT studie)

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

In totaal werden 33.357 hypertensie patiënten van 55 jaar of ouder gerandomiseerd 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 myocardinfarct of beroerte (> 6 maanden voor deelname aan de studie) of een andere aangetoonde atherosclerotische cardiovasculaire aandoening (CVD) (totaal 51,5%), type 2 diabetes (36,1%), HDL-C < 35 mg/dL (11,6%), linker-ventrikelhypertrofie vastgesteld door electrocardiogram of echocardiografie (20,9%), actief sigaretten rokend (21,9%).

Het primaire eindpunt was een samenstelling van fataal CHD of niet-fataal myocardinfarct. Er was geen significant verschil in het primaire eindpunt tussen de amlodipine-therapie en de chloorthalidon-therapie: RR 0,98 95% BI (0,90-1,07) p=0,65. De incidentie van hartfalen (component van een samengesteld, gecombineerd, cardiovasculair eindpunt) was, tussen de secundaire eindpunten, significant hoger in de amlodipine-groep dan in de chloorthalidon-groep (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% BI [1,25-1,52] p<0,001). Er was echter geen significant verschil in de globale mortaliteit tussen de amlodipine-therapie en de chloorthalidon-therapie (RR 0,96 95% BI [0,89-1,02] p=0,20).

Overige informatie:

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

ONTARGET was een studie uitgevoerd 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.

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

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

Gerenvooiderde versie

OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 20 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/10 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 22

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te testen 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 en bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) werden vaker in de aliskirengroep gerapporteerd dan in de placebogroep.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De combinatie van olmesartan en amlodipine

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

Olmesartanmedoxomil (werkzame stof van Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva)

Absorptie en distributie

Olmesartanmedoxomil is een prodrug. Het wordt snel omgezet in de farmacologisch actieve metaboliet, olmesartan, 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 olmesartanmedoxomil of delen van olmesartan met intacte zijketens aangetroffen. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van een tablet olmesartan was 25,6%.

De gemiddelde maximale plasmaconcentratie (C_{max}) van olmesartan wordt binnen 2 uur na orale toediening van olmesartanmedoxomil bereikt en de plasmaconcentraties van olmesartan nemen ongeveer lineair toe met de toename van enkele doseringen tot ongeveer 80 mg.

Voedsel had een minimaal effect op de biologische beschikbaarheid van olmesartan en derhalve kan olmesartanmedoxomil met of zonder voedsel worden ingenomen.

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

Olmesartan wordt in hoge mate aan plasma-eiwit gebonden (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 olmesartanmedoxomil en warfarine). De binding van olmesartan aan bloedcellen is verwaarloosbaar. Het gemiddelde verdeelvolumen na

Gerenvooidere versie

OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 20 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/10 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 23

intraveneuze dosering is gering (16-29 l).

Biotransformatie en eliminatie

De totale plasmaklaring van olmesartan was typisch 1,3 l/uur (CV, 19%) en verliep relatief langzaam in vergelijking tot de bloedstroom door de lever (ca. 90 l/uur). Na een enkele orale dosis van ¹⁴C-gelabelde olmesartanmedoxomil werd 10-16% van het toegediende radioactieve materiaal met de urine uitgescheiden (het grootste deel binnen 24 uur na toediening) en het overige radioactieve materiaal werd met de feces uitgescheiden.

Gebaseerd op 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 werd geen andere belangrijke metaboliet aangetroffen. De enterohepatische kringloop 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 gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

De terminale eliminatie-halfwaardetijd van olmesartan ligt tussen de 10 en 15 uur na multiële orale dosering. Steady-state wordt bereikt na de eerste paar doses en na 14 dagen herhaalde dosering is geen verdere accumulatie aantoonbaar. Renale klaring is ongeveer 0,5-0,7 l/uur en is onafhankelijk van de dosis.

Geneesmiddelen interacties

Galzuurafscheidende component colesesevelam:

Gelijktijdige toediening van 40 mg olmesartanmedoxomil en 3750 mg colesesevelamhydrochloride aan gezonde personen leidde tot 28% reductie van de C_{max} en tot 39% reductie van de AUC van olmesartan. Minder effect, 4% en 15% reductie van de C_{max} en AUC respectievelijk, werd gezien wanneer olmesartanmedoxomil 4 uur voor colesesevelamhydrochloride werd toegediend. De eliminatie-halfwaardetijd van olmesartan werd gereduceerd met 50 – 52% onafhankelijk van het tezamen toedienen met colesesevelamhydrochloride of 4 uur daarvoor (zie rubriek 4.5).

Amlodipine (werkzame stof van Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva)

Absorptie en distributie

Na orale toediening van therapeutische doses wordt amlodipine goed geabsorbeerd met maximale bloedwaarden tussen 6-12 uur na inname. De absolute biologische beschikbaarheid is geschat tussen de 64% en 80%. Het distributievolume is ongeveer 21 l/kg. *In vitro*-studies hebben aangetoond dat ongeveer 97,5% van de circulerende amlodipine aan plasma-eiwitten gebonden is.

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 een eenmaaldaagse 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 die

Gerenvooiderde versie

OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 20 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/10 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 24

via de urine worden uitgescheiden.

Olmesartanmedoxomil en amlodipine (werkzame stoffen van Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva)

Speciale patiëntengroepen

Pediatische populatie (jonger dan 18 jaar):

Er zijn geen gegevens over de farmacokinetiek bij pediatische patiënten.

Ouderen (65 jaar en ouder):

Bij patiënten met hypertensie is de AUC van olmesartan in een steady-state, vergeleken met een jongere leeftijdsgroep, ca. 35% hoger bij ouderen (65-75 jaar) en ca. 44% hoger bij nog ouderen (≥ 75 jaar) (zie rubriek 4.2). Dit kan voor ten minste een deel te wijten zijn aan de doorgaans verminderde nierfunctie bij deze groep patiënten. Het aanbevolen doseringsschema voor ouderen is echter hetzelfde, hoewel bij een verhoging van de dosering voorzichtigheid in acht moet worden genomen.

De benodigde tijd om de maximale plasmaconcentratie te bereiken is bij ouderen en jongere mensen vergelijkbaar. Bij ouderen bestaat de neiging tot afname van de klaring van amlodipine, hetgeen 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 leeftijdsgroep in dit onderzoek (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie:

Bij patiënten met nierinsufficiëntie nam de AUC van olmesartan tijdens de steady-state toe met respectievelijk 62%, 82% en 179% bij patiënten met lichte, matige en ernstige nierinsufficiëntie, in vergelijking tot gezonde controlepersonen (zie rubrieken 4.2, 4.4).

Amlodipine wordt op grote schaal gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten. Tien procent van de substantie wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. Veranderingen in de concentratie van amlodipine in het plasma hangen niet samen met de ernst van de nierinsufficiëntie. Bij deze patiënten mag amlodipine in de normale dosering worden toegediend. Amlodipine kan niet worden verwijderd door middel van dialyse.

Leverinsufficiëntie:

Na toediening van een enkele orale dosis olmesartan zijn AUC-waarden bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie respectievelijk 6% en 65% hoger dan bij vergelijkbare gezonde controlepersonen. De ongebonden fractie olmesartan 2 uur na toediening aan gezonde personen, aan patiënten met lichte leverinsufficiëntie en aan patiënten met matige leverinsufficiëntie is respectievelijk 0,26%, 0,34% en 0,41%. Na herhaalde toediening aan patiënten met matige leverinsufficiëntie is de gemiddelde AUC van olmesartan opnieuw ongeveer 65% hoger dan bij vergelijkbare gezonde controlepersonen. De gemiddelde C_{max} -waarden van olmesartan bij patiënten met leverinsufficiëntie en gezonde personen zijn vergelijkbaar. Olmesartanmedoxomil is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2, 4.4).

Gerenvooidere versie

**OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 20 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/10 MG
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 25

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gebaseerd op het niet-klinische toxiciteitsprofiel van elke stof wordt geen exacerbatie van de toxiciteit van de combinatie verwacht, aangezien elke stof een ander doelorgaan heeft, d.w.z. de nieren voor olmesartanmedoxomil en het hart voor amlodipine.

Tijdens een 3-maanden-durend onderzoek naar de toxiciteit van orale herhaald toegediende combinatie van olmesartanmedoxomil en amlodipine bij ratten, werden de volgende veranderingen waargenomen: afname in rode-bloedceltelling-gerelateerde parameters en veranderingen in de nieren welke beide geïnduceerd zouden kunnen zijn door de olmesartanmedoxomil-component, veranderingen in de darmen (lumendilatatie en verdikking van de diffuse mucosa in het ileum en het colon), de bijniere (hypertrofie van de glomerulaire corticale cellen en vacuolen vorming van de fasciculaire corticale cellen) en hypertrofie van de afvoergangen van de borstklieren die geïnduceerd zouden kunnen zijn door de amlodipine-component. Deze veranderingen leidden noch tot toename van de eerder beschreven en bestaande toxiciteit van de individuele middelen noch tot inductie van enige nieuwe toxiciteit. Er werden geen toxicologisch-synergistische effecten waargenomen.

Olmesartan medoxomil (werkzame stof van Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva)

Tijdens chronische toxiciteitstudies bij ratten en honden toonde olmesartanmedoxomil een vergelijkbaar effect als andere AT1-receptorantagonisten en ACE-remmers: toename van de concentratie van ureum (BUN) en creatinine in het bloed, afname van het gewicht van het hart, afname van de rode bloedcellenparameters (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet), histologische tekenen van nierbeschadiging (regeneratieve laesies van het nierepitheel, verdikking van de basaalmembran, dilatatie van de tubuli). Deze door de farmacologische werking van olmesartanmedoxomil veroorzaakte bijwerkingen, zijn ook opgetreden tijdens preklinische onderzoeken met andere AT1-receptorantagonisten en ACE-remmers en kunnen worden beperkt door gelijktijdige orale toediening van natriumchloride. 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 waarschijnlijk geen klinische betekenis.

Net als andere AT1-receptorantagonisten blijkt olmesartanmedoxomil de incidentie van chromosoombreuken in *in vitro*-celkweken te verhogen. Er zijn geen relevante effecten waargenomen tijdens verschillende *in vivo*-studies waarin olmesartanmedoxomil in zeer hoge doses, tot 2000 mg/kg, werd toegediend. De globale gegevens uit een uitgebreid testprogramma naar genotoxiciteit, suggereren dat het zeer onwaarschijnlijk is dat olmesartan bij klinisch gebruik genotoxische effecten zal hebben.

Gerenvoieerde versie

OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 20 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/10 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 26

Olmesartanmedoxomil was niet carcinogeen, noch tijdens een 2-jaar-durend onderzoek bij ratten, noch tijdens twee 6 maanden durende studies naar de carcinogeniciteit bij transgene muizen.

Tijdens een voortplantingsonderzoek bij ratten had olmesartanmedoxomil geen effect op de vruchtbaarheid en er waren geen aanwijzingen voor teratogene effecten. Evenals bij andere angiotensine II-antagonisten was de overleving van de nakomelingen verminderd na blootstelling aan olmesartanmedoxomil en werd dilatatie van het nierbekken waargenomen nadat de moederdieren tijdens de laatste fase van de dracht en tijdens het geven van borstvoeding aan het middel waren blootgesteld. Evenals bij andere bloeddrukverlagende middelen bleek olmesartanmedoxomil toxischer te zijn voor drachtige konijnen dan voor drachtige ratten. Er waren echter geen aanwijzingen voor een foetotoxisch effect.

Amlodipine (werkzame stof van Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva)

Reproductietoxicologie:

Reproductie-onderzoeken bij ratten en muizen toonden verlengde dracht, langere bevallingsduur en lagere overleving van jongen in doseringen die circa 50 keer hoger zijn dan de maximale aanbevolen dosering voor de mens op basis van mg/kg.

Verminderde vruchtbaarheid:

Er was geen effect op de vruchtbaarheid van ratten die waren behandeld met amlodipine (mannetjes gedurende 64 dagen en vrouwtjes gedurende 14 dagen voorafgaand aan het paren) bij doses tot 10 mg/kg/dag (8 keer* de maximale aanbevolen dosis bij de mens van 10 mg/dag op basis van mg/m²). In een ander onderzoek bij ratten, waarin mannelijke ratten gedurende 30 dagen werden behandeld met een dosis amlodipinebesilaat die vergelijkbaar is met de dosis bij de mens op mg/kg basis, werd een afname van het follikelstimulerend hormoon en van testosteron in plasma gevonden en ook verlaging in 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 van 0,5, 1,25 en 2,5 mg/kg/dag te bieden, toonden geen aanwijzingen van carcinogeniteit. De hoogste dosis (voor muizen vergelijkbaar met, en voor ratten tweemaal* de maximale aanbevolen klinische dosis van 10 mg op basis van mg/m²) lag voor muizen dicht bij de maximaal verdraagbare dosis, maar niet voor ratten. Onderzoeken naar de mutageniciteit toonden geen geneesmiddel-gerelateerde effecten, noch op gen-, noch op chromosoomniveau.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gerenvooidere versie

OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 20 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/10 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 27

Tabletkern:

Microkristallijne cellulose
Lactosemonohydraat
Crospovidon
Povidon
Natriumzetmeelglycolaat (aardappel)
Colloïdale silica, gehydrateerd
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Polyvinylalcohol gedeeltelijk gehydrolyseerd (E1203)
Macrogol (E1521, polyethyleenglycol)
Talk (E553b)
IJzer-oxide rood (E172) (alleen in Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva 40 mg/10 mg, filmomhulde tabletten)
Titaniumdioxide (E171) (alleen in Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, filmomhulde tabletten)
IJzer-oxide geel (E172) (alleen in Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva 40 mg/5 mg, filmomhulde tabletten)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen

OPA/Alu/PE + droogmiddel - Aluminium blisterverpakkingen

20 mg/5 mg: Verpakkingsgrootten: 14, 14 (14x1), 28, 28 (28x1), 30, 30 (30x1), 56, 90, 98, 98 (98x1), 120 filmomhulde tabletten.

40 mg/5 mg: Verpakkingsgrootten: 14 (14x1), 28, 28 (28x1), 30, 30 (30x1), 56, 90, 98, 98 (98x1), 120 filmomhulde tabletten.

40 mg/10 mg: Verpakkingsgrootten: 28, 28 (28x1), 30, 30 (30x1), 56, 90, 98, 98 (98x1), 120 filmomhulde tabletten.

Gerenvoieerde versie

OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 20 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/5 MG
OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINE TEVA 40 MG/10 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 juli 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 28

Fles

100 filmomhulde tabletten

HDPE fles met polypropylene, moeilijk door kinderen te openen sluiting en een buisje met droogmiddel.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Teva Nederland B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 119893, Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva 20 mg/5 mg, filmomhulde tabletten
RVG 119896, Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva 40 mg/5 mg, filmomhulde tabletten
RVG 119897, Olmesartan medoxomil/Amlodipine Teva 40 mg/10 mg, filmomhulde tabletten

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 mei 2018

Datum van laatste verlenging: 27 september 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.9: 6 juli 2022

0722.12v.FN