

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Olmesartanmedoxomil/Amlodipine Accord 20 mg/5 mg filmomhulde tabletten  
Olmesartanmedoxomil/Amlodipine Accord 40 mg/5 mg filmomhulde tabletten  
Olmesartanmedoxomil/Amlodipine Accord 40 mg/10 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg olmesartanmedoxomil en 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat).  
Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg olmesartanmedoxomil en 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat).  
Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg olmesartanmedoxomil en 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat).

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet van 20 mg/5 mg bevat 5 mg lactosemonohydraat.  
Elke filmomhulde tablet van 40 mg/5 mg bevat 10 mg lactosemonohydraat.  
Elke filmomhulde tablet van 40 mg/10 mg bevat 10 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

#### **Voor de 20mg /5 mg filmomhulde tablet:**

Witte, ronde, filmomhulde tabletten met de opdruk 'OA1' op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.  
Afmetingen: Diameter 6,10 mm ± 0,20 mm

#### **Voor de 40 mg/5 mg filmomhulde tablet:**

Witte tot gebroken witte ronde filmomhulde tabletten met de opdruk 'OA3' aan de ene kant en geen opdruk op de andere kant.  
Afmetingen: Diameter 8,10 mm ± 0,20 mm

#### **Voor de 40 mg/10 mg filmomhulde tablet:**

Bruinroodachtige, ronde, filmomhulde tabletten met de opdruk 'OA4' op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.  
Afmetingen: Diameter 8,10 mm ± 0,20 mm

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

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

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

## Dosering

### *Volwassenen*

De aanbevolen dosering van Olmesartanmedoxomil/Amlodipine Accord is 1 tablet per dag.

Olmesartanmedoxomil/Amlodipine Accord 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 olmesartanmedoxomil of 5 mg amlodipine als monotherapie.

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

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

Aanbevolen wordt een stapsgewijze titratie van de individuele componenten uit te voeren voordat wordt overgegaan op de vaste combinatie. Indien het vanuit klinisch oogpunt is aangewezen, kan direct overstappen van de monotherapie naar de vaste combinatie worden overwogen.

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

Dit middel kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

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

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

Als het nodig is om de dosering op te voeren tot het maximum van 40 mg olmesartanmedoxomil per dag, moet de bloeddruk nauwkeurig gemonitord worden.

### *Nierinsufficiëntie*

De maximum dosering bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (een creatinineklaring van 20-60 ml/min) is 20 mg olmesartanmedoxomil eenmaal daags vanwege de beperkte ervaring met hogere doseringen bij deze patiëntengroep. Het gebruik van Olmesartanmedoxomil/Amlodipine Accord bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 20 ml/min) wordt niet aangeraden (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

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

### *Leverinsufficiëntie*

Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie moet Olmesartanmedoxomil/Amlodipine Accord met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden (zie rubrieken 4.4, 5.2).

Bij patiënten met matige leverinsufficiëntie is het aangewezen om de therapie starten met 10 mg olmesartanmedoxomil eenmaal per dag en bedraagt de maximale dosering 20 mg. Het is aan te raden om de bloeddruk en de nierfunctie nauwlettend te monitoren bij patiënten met leverinsufficiëntie die reeds een diureticum of een ander bloeddrukverlagend middel nemen. Er is geen ervaring in het gebruik van olmesartanmedoxomil bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Zoals het geval is met alle calciumantagonisten is de halfwaardetijd van amlodipine verlengd bij patiënten met een verminderde leverfunctie, en de aanbevolen dosering is niet vastgesteld. Daarom moet Olmesartanmedoxomil/Amlodipine Accord bij deze patiënten met voorzichtigheid worden toegediend. De farmacokinetiek van amlodipine werd niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Bij patiënten met een leverinsufficiëntie moet de therapie steeds met de laagste dosering amlodipine opgestart worden en kan daarna de dosering langzaam verhoogd worden. Het gebruik van Olmesartanmedoxomil/Amlodipine Accord is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Olmesartanmedoxomil/Amlodipine Accord bij kinderen en jongeren tot 18 jaar is nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Wijze van toediening

De tabletten dienen met voldoende vocht te worden ingenomen (bijv. een glas water). De tablet mag niet gekauwd worden en dient elke dag op hetzelfde tijdstip te worden ingenomen.

### **4.3 Contra-indicaties**

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

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

Ernstige leverinsufficiëntie en galwegobstructie (zie rubriek 5.2).

Het gelijktijdig gebruik van Olmesartanmedoxomil/Amlodipine Accord met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiënte (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

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

- ernstige hypotensie
- shock (inclusief cardiogene shock)
- obstructie van het afvoergebied van het linker ventrikel (bijv. ernstige aortastenose)
- hemodynamisch instabiel hartfalen na een acuut myocardinfarct

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

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

Symptomatische hypotensie kan optreden bij patiënten die volume- en/of natriumdepletie hebben als gevolg van intensieve behandeling met diuretica, diëtische zoutbeperking, diarree of braken, met name na de eerste dosis. Aanbevolen wordt deze situatie te corrigeren alvorens Olmesartanmedoxomil/Amlodipine Accord toe te dienen of om de patiënt bij het begin van de behandeling onder strikt medisch toezicht te houden.

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

Bij patiënten wiens vaattonus en nierfunctie voornamelijk afhangen van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (b.v. patiënten met ernstig congestief hartfalen of onderliggende nierziekte, waaronder nierarteriestenose), is de behandeling met andere geneesmiddelen die dit systeem beïnvloeden, zoals angiotensine-II-receptorantagonisten, in verband gebracht met acute hypotensie, azotemie, oligurie, en in zeldzame gevallen met acuut nierfalen.

#### *Renovasculaire hypertensie:*

Patiënten met een bilaterale nierarteriestenose of een stenose in de arterie naar slechts één werkende nier lopen een groter risico op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie, als ze behandeld worden met geneesmiddelen die invloed hebben op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem.

#### *Nierinsufficiëntie en niertransplantatie:*

Als Olmesartanmedoxomil/Amlodipine Accord gebruikt wordt bij patiënten met een nierinsufficiëntie wordt een periodieke controle van het serumkalium en serumcreatinine aanbevolen. Het gebruik van Olmesartanmedoxomil/Amlodipine Accord wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 20 ml/min) (zie rubrieken 4.2 en 5.2). Er is geen ervaring met de toediening van Olmesartanmedoxomil/Amlodipine Accord bij patiënten die recent een niertransplantatie hebben ondergaan of bij patiënten met een nierinsufficiëntie in het eindstadium (d.w.z. met een creatinineklaring < 12 ml/min).

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

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (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.

#### *Leverinsufficiëntie:*

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

#### *Hyperkaliëmie:*

Evenals met andere angiotensine II-receptorantagonisten en ACE-remmers kan tijdens de behandeling hyperkalemie ontstaan, vooral in geval van nierinsufficiëntie 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.

Dit middel 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 wordt betracht en de kaliumconcentratie regelmatig wordt gecontroleerd.

#### *Lithium:*

Zoals bij andere geneesmiddelen die angiotensine-II-receptorantagonisten bevatten, wordt het gelijktijdig gebruik van lithium en Olmesartanmedoxomil/Amlodipine Accord niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

#### *Aorta- of mitraalklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie:*

Olmesartanmedoxomil/Amlodipine Accord bevat amlodipine. Daarom is zoals bij alle andere vasodilatoren bijzondere voorzichtigheid geboden bij patiënten die lijden aan aorta- of mitraalklepstenose, of aan obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

#### *Primair hyperaldosteronisme:*

Patiënten met primair aldosteronisme zullen in de regel niet reageren op antihypertensiva die werken door remming van het renine-angiotensinesysteem. Het gebruik van Olmesartanmedoxomil/Amlodipine Accord wordt daarom bij dergelijke patiënten 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 voorzichtig worden behandeld. 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). Calciumkanaalblockers, 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 diarree met substantieel gewichtsverlies voor. De klachten beginnen van enkele maanden tot jaren na het opstarten van de therapie en worden mogelijk veroorzaakt door een lokale vertraagde overgevoeligheidsreactie. Een intestinale biopsie bij de getroffen patiënten toont vaak een atrofie van de villi aan. Indien een patiënt deze symptomen ontwikkelt tijdens een behandeling met olmesartan, en wanneer er geen andere etiologie uitgesproken aanwezig is, moet de olmesartantherapie onmiddellijk gestaakt worden en mag deze niet opnieuw opgestart worden. Indien de diarree niet verbetert tijdens de week die volgt op het stopzetten van de olmesartantherapie dan moet overwogen worden om een specialist te raadplegen (bv. gastro-enteroloog).

#### *Etnische verschillen:*

Net als voor alle andere angiotensine II-antagonisten geldt, is het bloeddrukverlagend effect van Olmesartanmedoxomil/Amlodipine Accord iets minder sterk bij negroïde patiënten dan bij patiënten met een lichte huidskleur, mogelijk vanwege een hogere prevalentie van een lage reninestatus bij de negroïde hypertensieve populatie.

#### *Ouderen:*

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

#### *Zwangerschap:*

Tijdens de zwangerschap mag een therapie met een angiotensine II-antagonist niet gestart worden. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten overgezet worden op een alternatieve anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap. Als zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met angiotensine II-antagonisten onmiddellijk gestaakt te worden en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

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

*Overige:*

Net als bij andere antihypertensiva kan bij patiënten met ischemische cardiopathie of ischemische cerebrovasculaire aandoeningen een excessieve bloeddrukdaling tot een myocardinfarct of CVA leiden.

#### Hulpstoffen

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

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

*Potentiële interacties gerelateerd aan de Olmesartanmedoxomil/Amlodipine Accord combinatie:*

Hiermee dient rekening gehouden te worden bij gelijktijdig gebruik

*Andere antihypertensiva:*

Het bloeddrukverlagend effect van Olmesartanmedoxomil/Amlodipine Accord kan worden verhoogd door gelijktijdig gebruik van andere antihypertensiva (bijv. alfablokkers, diuretica).

*Mogelijke interacties die samenhangen met de olmesartanmedoxomil-component van Olmesartanmedoxomil/Amlodipine Accord:*

#### **Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen met:**

*ACE-remmers, angiotensine 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 de kaliumspiegels beïnvloeden:*

Het gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutvervangingsmiddelen of andere geneesmiddelen die het serumkalium kunnen verhogen (b.v. heparine, ACE-remmers), kan leiden tot verhogingen van het serumkalium (zie rubriek 4.4). Indien geneesmiddelen die de kaliumbalans beïnvloeden gebruikt moeten worden in combinatie met Olmesartanmedoxomil/Amlodipine Accord, wordt controle van het kalium-plasmaniveau aanbevolen.

*Lithium:*

Reversibele toenames in serumlithiumconcentraties en toxiciteit zijn gemeld tijdens gelijktijdige toediening van lithium met ACE-remmers en zelden met angiotensine II-receptorantagonisten. Gelijktijdig gebruik van Olmesartanmedoxomil/Amlodipine Accord en lithium wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Als Olmesartanmedoxomil/Amlodipine Accord en lithium gelijktijdig gebruikt worden, moet de concentratie van lithium in het serum zorgvuldig worden gemonitord.

#### **Gelijktijdig gebruik waarbij voorzichtigheid moet worden betracht**

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

Als angiotensine II-antagonisten samen met NSAID's worden toegediend kan een verzwakking van het bloeddrukverlagende effect optreden. Bovendien kan gelijktijdig gebruik van angiotensine II-antagonisten en NSAID's 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 hydratatie van de patiënt.

*Colesevelam, galzuurafscheidende component:*

Bij gelijktijdige toediening met de galzuurafscheidende component colesevelamhydrochloride vermindert de systemische blootstelling en piekplasmaconcentratie van olmesartan en het vermindert de  $t_{1/2}$ . De geneesmiddeleninteractie daalt wanneer olmesartanmedoxomil ten minste 4 uur voor colesevelamhydrochloride toegediend werd. Het moet overwogen worden om olmesartanmedoxomil ten minste 4 uur voor colesevelamhydrochloride toe te dienen (Zie rubriek 5.2).

*Aanvullende informatie:*

Na behandeling met antacidum (aluminium-/magnesiumhydroxide) werd een geringe daling van de biologische beschikbaarheid van olmesartan gezien.

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

*In vitro* had olmesartan geen klinisch relevante remmende werking op de cytochroom P450-enzymen 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4 en had het geen of minimaal inducerende effecten op de activiteiten van cytochroom P450 van ratten. Er zijn geen klinisch relevante interacties te verwachten tussen olmesartan en geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door bovengenoemde cytochroom P450 enzymen.

*Mogelijke interacties die samenhangen met de amlodipine-component van Olmesartanmedoxomil/Amlodipine Accord:*

## **Effecten van andere geneesmiddelen op amlodipine**

*CYP3A4-remmers:*

Bij gelijktijdig gebruik van amlodipine met krachtige of matige CYP3A4-remmers (proteaseremmers, 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 ouderen. Er bestaat een verhoogd risico op hypotensie. Nauwgezette observatie van de patiënten wordt aanbevolen en dosisaanpassing kunnen 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 (bv. rifampicine, hypericum perforatum).

Het gebruik van amlodipine samen met grapefruit of grapefruitsap wordt niet aanbevolen, omdat dit bij sommige patiënten de biologische beschikbaarheid kan verhogen, wat resulteert in versterkte bloeddrukverlagende effecten.

Dantroleen (infusie): Bij dieren werd na toediening van verapamil en intraveneus dantroleen, lethaal ventrikelfibrilleren en cardiovasculaire collaps gezien in verband met hyperkaliëmie. Vanwege het risico op hyperkaliëmie wordt aanbevolen om de gelijktijdige toediening van calciumkanaalblockers zoals amlodipine bij patiënten die gevoelig zijn voor maligne hyperthermie en bij de behandeling van maligne hyperthermie te vermijden.

### **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 meerdere doses amlodipine 10 mg tegelijkertijd ingenomen worden met simvastatine 80 mg. Beperk de simvastatinedosis tot 20 mg per dag bij patiënten die amlodipine gebruiken.

Tacrolimus: Er is een risico op verhoogde tacrolimusbloedspiegels wanneer samen toegediend met amlodipine. Om toxiciteit van tacrolimus te voorkomen, vereist de toediening van amlodipine bij een patiënt behandeld met tacrolimus monitoring van de tacrolimusbloedspiegels 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.

Ciclosporine: In een prospectieve studie bij niertransplantatiepatiënten werd een gemiddelde stijging van 40% in de ciclosporine dalspiegels bij gelijktijdig gebruik met amlodipine. De gelijktijdige toediening van Olmesartanmedoxomil/Amlodipine Accord met ciclosporine kan de blootstelling aan ciclosporine verhogen. Monitoring van de ciclosporine dalspiegels bij gelijktijdig gebruik en bij ciclosporine dosisverlaging dient te gebeuren, indien nodig.

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

### Zwangerschap (zie rubriek 4.3)

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

Olmesartanmedoxomil (een werkzaam ingrediënt van Olmesartanmedoxomil/Amlodipine Accord)

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

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar het risico van teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename in het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico met angiotensine II-receptorantagonisten kan het risico vergelijkbaar zijn bij deze klasse van geneesmiddelen. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten overgezet worden op een alternatieve anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij het voortzetten van de behandeling met angiotensine II-antagonisten noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten onmiddellijk gestaakt te worden en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie.

Het is bekend dat blootstelling aan angiotensine II-receptorantagonisten gedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydramnie, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren. (Zie rubriek 5.3.)

Als vanaf het tweede trimester blootstelling aan angiotensine II-antagonisten heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Pasgeborenen van wie de moeder angiotensine II-receptorantagonisten hebben gebruikt dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

### **Amlodipine (een werkzaam ingrediënt van Olmesartanmedoxomil/Amlodipine Accord)**

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

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

### Borstvoeding

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

Amlodipine wordt uitgescheiden in 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.

Olmesartanmedoxomil/Amlodipine Accord wordt niet aanbevolen tijdens het borstvoeden en alternatieve behandelingen die een beter aangetoond veiligheidsprofiel hebben de voorkeur, zeker 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 koppen van spermatozoa gemeld. De klinische gegevens zijn ontoereikend om een uitspraak te kunnen doen over de potentiële effecten van amlodipine op de vruchtbaarheid. Bij één onderzoek werden effecten waargenomen op de vruchtbaarheid bij mannetjesratten (zie rubriek 5.3).

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

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

Duizeligheid, hoofdpijn, misselijkheid of vermoeidheid kunnen soms voorkomen bij bloeddrukverlagende therapie, welke het reactievermogen kunnen beïnvloeden. Voorzichtigheid is geboden, vooral aan het begin van de behandeling.

## **4.8 Bijwerkingen**

Olmesartanmedoxomil/Amlodipine Accord:

Tijdens de behandeling met Olmesartanmedoxomil/Amlodipine Accord werd perifeer oedeem (11,3%), hoofdpijn (5,3%) en duizeligheid (4,5%) het meest frequent gerapporteerd.

In onderstaande tabel staan de bijwerkingen van Olmesartanmedoxomil/Amlodipine Accord-combinaties die waargenomen werden tijdens de klinische onderzoeken, de veiligheidsonderzoeken na registratie en de

spontane meldingen, alsook de bijwerkingen die bekend zijn uit het veiligheidsprofiel van elk van de individuele componenten: olmesartanmedoxomil en amlodipine.

De volgende benamingen zijn gebruikt voor de classificatie van het optreden van bijwerkingen

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )

Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ )

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

MedDRA Systeem / orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie		
		Olmesartan / amlodipine combinatie	Olmesartan	Amlodipine
Bloed- en lymfestelselaandoeninge n	Leukocytopenie			Zeer zelden
	Trombocytopenie		Soms	Zeer zelden
Immuunsysteemaandoeni ngen	Allergische reacties/hypersensitiviteit 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
	Prikkelbaarheid			Soms
	Verminderd libido	Soms		
	Stemmingswisselingen (inclusief angst)			Soms
Zenuwstelselaandoeninge n	Duizeligheid	Vaak	Vaak	Vaak
	Dysgeusie			Soms
	Hoofdpijn	Vaak	Vaak	vaak (vooral bij aanvang van de therapie)
	Hypertonie			Zeer zelden
	Hypo-esthesie	Soms		Soms
	Lethargie	Soms		
	Paresthesie	Soms		Soms
	Perifere neuropathie			Zeer zelden
	Posturale duizeligheid	Soms		
	Slaapstoornissen			Soms
	Slaperigheid			Vaak
	Syncope	Zelden		Soms
	Trillingen			Soms

	Extapiramidale stoornis			Niet bekend
Oogaandoeningen	Visuele beperkingen (inclusief diplopie)			Vaak
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Oorsuizen			Soms
	Duizeligheid	Soms	Soms	
Hartaandoeningen	Angina pectoris		Soms	Soms (incl. verergeren van angina pectoris)
	Aritmie (inclusief bradycardie, ventriculaire tachycardie en atriale fibrillatie)			Soms
	Myocardinfarct			Zeer zelden
	Hartkloppingen	Soms		Vaak
	Tachycardie	Soms		
Bloedvataandoeningen	Hypotensie	Soms	Zelden	Soms
	Orthostatische hypotensie	Soms		
	Blozen	Zelden		Vaak
	Vasculitis			Zeer zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Bronchitis		Vaak	
	Hoest	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		
	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		
	Braken	Soms	Soms	Soms
	'Sprue-like' enteropathie (zie rubriek 4.4)		Zeer zelden	
Intestinaal angio-oedeem		Zeer zelden		
Lever- en galaandoeningen	Leverenzymen verhoogd		Vaak	Zeer zelden (vaak met cholestasis)
	Hepatitis			Zeer zelden

	Geelzucht			Zeer zelden
	Auto-immuunhepatitis*		Niet bekend	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Haaruitval			Soms
	Angio-neurotisch oedeem		Zelden	Zeer zelden
	Allergische dermatitis		Soms	
	Erythema multiforme			Zeer zelden
	Exantheem		Soms	Soms
	Exfoliatieve dermatitis			Zeer zelden
	Hyperhidrose			Soms
	Fotosensitiviteit			Zeer zelden
	Pruritus		Soms	Soms
	Purpura			Soms
	Quincke-oedeem			Zeer zelden
	Uitslag	Soms	Soms	Soms
	Huidverkleuring			Soms
	Toxische epidermale necrolyse			Niet bekend
	Syndroom van Stevens-Johnson			Zeer zelden
Urticaria	Zelden	Soms	Soms	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Enkelzwellings			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	
	Verhoogde frequentie van urinelozing			Soms
	Mictiestoornissen			Soms
	Nachtelijk plassen			Soms
	Pollakisurie	Soms		
	Nierinsufficiëntie		Zelden	
	Urineweginfecties		Vaak	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Erectiestoornissen/impotentie	Soms		Soms
	Gynaecomastie			Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie	Soms	Soms	Vaak
	Pijn op de borst		Vaak	Soms
	Gezichtsoedeem	Zelden	Soms	
	Vermoeidheid	Vaak	Vaak	Vaak

	Griepachtige verschijnselen		Vaak	
	Lethargie		Zelden	
	Malaise		Soms	Soms
	Oedeem	Vaak		Zeer vaak
	Pijn		Vaak	Soms
	Perifeer oedeem	Vaak	Vaak	
	Pitting oedeem	Vaak		
Onderzoeken	Serumcreatinine verhoogd	Soms	Zelden	
	Bloedcreatininefosfokinase verhoogd		Vaak	
	Serumkalium verlaagd	Soms		
	Bloedureum verhoogd		Vaak	
	Urinezuurtoename in het bloed	Soms		
	Gamma-glutamyl transferase verhoogd	Soms		
	Gewichtsafname			Soms
	Gewichtstoename			Soms

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

\* Na het in de handel brengen zijn er gevallen van auto-immunhepatitis met een latentie van enkele maanden tot jaren gemeld, die omkeerbaar waren na onthouding van olmesartan.

#### 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](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

### Symptomen:

Er is geen ervaring met overdosering van Olmesartanmedoxomil/Amlodipine Accord. De meest waarschijnlijke effecten van overdosering van olmesartanmedoxomil 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 reflaxtachycardie. Een sterke en potentieel langdurige systemische hypotensie, al dan niet met shock met een fatale afloop, is beschreven.

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

### Behandeling:

Als het middel recent werd ingenomen, kan 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 Olmesartanmedoxomil/Amlodipine Accord vereist een actieve ondersteuning van het cardiovasculaire systeem, waaronder een nauwkeurige controle van de hart- en de longfunctie, het hoog leggen van de extremiteiten en aandacht voor het circulerende volume en de urineproductie. Om de vasculaire tonus en de bloeddruk te herstellen, kan een vasoconstrictor worden gebruikt, mits deze niet is gecontra-indiceerd. Intraveneuze toediening van calciumgluconaat kan zinvol zijn om de effecten van calciumkanaalblokkade terug te draaien.

Aangezien amlodipine een sterke eiwitbinding heeft, zal dialyse waarschijnlijk weinig effect hebben. Het is niet bekend of olmesartan door middel van dialyse kan worden verwijderd.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

#### Werkingsmechanisme

Olmesartanmedoxomil/Amlodipine Accord is een combinatie van een angiotensine II-receptorantagonist, olmesartanmedoxomil, en een calciumkanaalblokker, amlodipinebesilaat. De combinatie van deze werkzame stoffen heeft een additieve antihypertensieve werking, en doet de bloeddruk in sterkere mate dalen dan de afzonderlijke bestanddelen.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### *Olmesartanmedoxomil/amlodipine filmomhulde tabletten*

Tijdens een 8 weken durend, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd factorieel onderzoek bij 1940 patiënten (71% Kaukasisch en 29% niet-Kaukasisch) leidde een behandeling met olmesartanmedoxomil/amlodipine filmomhulde tabletten 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).

Olmesartanmedoxomil/amlodipine 40 mg/5 mg filmomhulde tabletten reduceerden de systolische/diastolische bloeddruk in rust met een bijkomende 2,5/1,7 mmHg t.o.v. olmesartanmedoxomil/amlodipine 20 mg/5 mg filmomhulde tabletten. Olmesartanmedoxomil/amlodipine 40 mg/10 mg filmomhulde tabletten reduceerden de systolische/diastolische bloeddruk in rust met een bijkomende 4,7/3,5 mmHg t.o.v. olmesartanmedoxomil/amlodipine 40 mg/5 mg filmomhulde tabletten.

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 olmesartanmedoxomil/amlodipine 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg en 40 mg/10 mg filmomhulde tabletten.

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

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

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

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

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

Bij de patiënten die verder werden behandeld met uitsluitend 5 mg amlodipine daalde de systolische/diastolische bloeddruk in een periode van 8 weken met -9,9/-5,7 mmHg. Toevoeging van 20 mg olmesartanmedoxomil leidde tot een daling van de systolische/diastolische bloeddruk met -15,3/-9,3 mmHg, en toevoeging van 40 mg olmesartanmedoxomil leidde tot een daling van de systolische/diastolische bloeddruk van -16,7/-9,5 mmHg ( $p<0,0001$ ).

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

Er zijn geen gerandomiseerde gegevens beschikbaar over niet-gecontroleerde hypertensiepatiënten waarbij de gemiddelde dosis van de olmesartanmedoxomil/amlodipine combinatie 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 olmesartanmedoxomil/amlodipine filmomhulde tablet per dag blijft bestaan gedurende het interval van 24 uur tussen de doses, met een dal-piek-ratio van 71 tot 82% voor de systolische en de diastolische respons, en met een 24 uur aanhoudend effect, zoals aangetoond door middel van ambulante bloeddrukmeting.

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

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

*Olmesartanmedoxomil (een werkzaam ingrediënt van olmesartanmedoxomil/amlodipine filmomhulde tabletten)*

De olmesartanmedoxomil-component van olmesartanmedoxomil/amlodipine is een selectieve angiotensine II type 1 (AT<sub>1</sub>) receptorantagonist. Olmesartanmedoxomil wordt snel omgezet in olmesartan, zijn farmacologisch actieve metaboliet. Angiotensine II is het primaire vaso-actieve hormoon van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem en het speelt een belangrijke rol in de pathofysiologie van hypertensie. De effecten van angiotensine-II zijn: vasoconstrictie, stimulatie van de synthese en afgifte van aldosteron, stimulatie van het hart en natriumreabsorptie in de nier. Olmesartan blokkeert de vasoconstrictie en de aldosteronsecretie door angiotensine-II door zijn verbinding met de AT<sub>1</sub>-receptor in de weefsels te blokkeren, waaronder het vasculaire gladde spierweefsel en de bijnier. De werking van olmesartan hangt niet af van de bron of de synthese-route van het angiotensine-II. Het selectieve antagonisme van de angiotensine II (AT<sub>1</sub>)-receptoren door olmesartan leidt tot een verhoging van plasmareninespiegels en angiotensine I- en II-spiegels en in enige afname van de plasma-aldosteronconcentratie.

Bij hypertensie veroorzaakt olmesartanmedoxomil een dosisafhankelijke, langdurige verlaging van de arteriële bloeddruk. Er is geen bewijs van hypotensie na de eerste dosering, van tachyfylixie tijdens langdurige behandeling of van rebound-hypertensie na abrupt stoppen van de therapie.

Na een eenmaaldaagse toediening aan patiënten met hypertensie geeft olmesartanmedoxomil een effectieve en geleidelijke daling van de bloeddruk tijdens het 24-uurs interval tussen de doses. Een eenmaaldaagse dosering gaf soortgelijke dalingen van de bloeddruk als een dosering van tweemaal daags bij dezelfde totale dagelijkse dosis.

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

Het effect van olmesartanmedoxomil op mortaliteit en 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 mediane opvolgingsperiode van 3,2 jaar, kregen de patiënten ofwel olmesartan of placebo samen met andere antihypertensiva, ACE-remmers en ARB's uitgezonderd.

Betreffende het primaire eindpunt, kon de studie een significante vermindering van het risico aantonen voor de tijd tot het ontstaan van microalbuminurie ten gunste van olmesartan. Na correctie voor de BD-verschillen was deze vermindering echter niet langer statistisch significant. 8,2% (178 op 2160) van de patiënten in de olmesartangroep en 9,8% (210 op 2139) in de placebogroep ontwikkelden microalbuminurie.

Wat de secundaire eindpunten betreft, kwamen cardiovasculaire 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 placebobehandeling (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 myocardinfarct (17 patiënten (0,8%) vs. 26 patiënten (1,2%)) en niet-cardiovasculaire mortaliteit (11 patiënten (0,5%) vs. 12 patiënten (0,5%)). De algemene mortaliteit met olmesartan was numeriek verhoogd (26 patiënten (1,2%) vs. 15 patiënten (0,7%)), wat vooral het gevolg was van het hoger aantal fatale cardiovasculaire aandoeningen.

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

Het primair meervoudige eindpunt (tijd tot de eerste verdubbeling van het serumcreatinine, eindstadium renale aandoening, overlijden door alle oorzaken) kwam voor bij 116 patiënten in de olmesartan-groep (41,1%) en 129 patiënten in de placebo groep (45,4%) (HR 0,97 (95% BI 0,75 to 1,24); p=0,791). Het secundair meervoudige cardiovasculair eindpunt kwam voor bij 40 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 bij respectievelijk 19 (6,7%) versus 20 (7,0%), niet-fatale stroke 8 bij (2,8%) versus 11 (3,9%) en niet-fataal myocardinfarct bij 3 (1,1%) versus 7 (2,5%).

*Amlodipine (een werkzaam ingrediënt van olmesartanmedoxomil/amlodipine filmomhulde tabletten)*

De amlodipine-component van olmesartanmedoxomil/amlodipine is een calciumkanaalblokker 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 dosisafhankelijke, langdurige daling van de arteriële bloeddruk. Er is geen bewijs van hypotensie na de eerste dosis, van tachyfylixie tijdens langdurige behandeling of van rebound-hypertensie na abrupt stoppen van de therapie.

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 filtratiefraction of het optreden van proteïnurie.

Tijdens onderzoeken naar de hemodynamiek bij patiënten met hartfalen en tijdens klinische studies met inspanningstests bij patiënten met hartfalen in NYHA-klasse II-IV, bleek amlodipine geen klinische verslechtering te veroorzaken, zoals bleek uit meting van de inspanningstolerantie, de ejectionfraction van de 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-, placebogecontroleerd-, vervolgonderzoek (PRAISE-2) naar amlodipine bij patiënten met NYHA-klasse III en IV hartfalen zonder klinische symptomen of objectieve bevindingen van een onderliggende ischemische ziekte, had amlodipine geen effect op de totale of cardiovasculaire mortaliteit bij stabiele doses ACE-inhibitoren, digitalis en diuretica. Bij deze zelfde populatie werd amlodipine in verband gebracht met toegenomen meldingen van longoedeem, hoewel er in vergelijking met placebo geen significant verschil bestond in de incidentie van verslechterend hartfalen.

#### Onderzoek – Behandeling om hartaanval te voorkomen (ALLHAT)

De gerandomiseerde dubbelblinde 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 (calciumkanaalblokker) of lisinopril 10-40 mg/d (ACE-remmer) als eerstelijns therapie tegenover een behandeling met een thiazide-diureticum, chloorthalidon 12,5-25 mg/d tegen lichte tot matige hypertensie.

In totaal werden 33.357 hypertensieve patiënten van 55 jaar of ouder gerandomiseerd en gemiddeld 4,9 jaar lang gevolgd. De patiënten hadden ten minste één additionele risicofactor voor een coronaire hartaandoening, waaronder: eerder myocardinfarct of herseninfarct (> 6 maanden voor de deelname aan de studie) of documentatie van andere altherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen (51,5% in totaal), type-2 diabetes (36,1%), HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), linkerventrikelhypertrofie vastgesteld d.m.v. een ECG of echocardiogram (20,9%), actief roken (21,9%).

Het primaire eindpunt was een combinatie van fataal coronaire hartlijden en niet-fataal myocardinfarct. Er was geen significant verschil in het primaire eindpunt tussen de op amlodipine-gebaseerde behandeling en de op chloorthalidon-gebaseerde behandeling: RR 0,98 95% BI (0,90-1,07) p=0,65. Onder de secundaire eindpunten was de incidentie van hartfalen (onderdeel van een gecombineerd cardiovasculair eindpunt) significant hoger in de amlodipinegroep dan in de chloorthalidongroep (10,2% vs. 7,7%), RR 1,38, 95% BI [1,25-1,52] p<0,001. Er was echter geen significant verschil in de algehele mortaliteit tussen de op amlodipine gebaseerde behandeling en de op chloorthalidon gebaseerde behandeling (RR 0,96 95% BI (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**

### *Olmesartanmedoxomil/amlodipine filmomhulde tabletten*

Na orale inname van olmesartanmedoxomil/amlodipine filmomhulde tabletten 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 olmesartanmedoxomil/amlodipine filmomhulde tabletten 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 olmesartanmedoxomil/amlodipine filmomhulde tabletten.

### *Olmesartanmedoxomil (een werkzaam ingrediënt van olmesartanmedoxomil/amlodipine filmomhulde tabletten)*

#### Absorptie en distributie

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

De gemiddelde piekplasmaconcentratie (C<sub>max</sub>) van olmesartan wordt bereikt binnen 2 uur na orale dosering met olmesartanmedoxomil en de olmesartanplasmaconcentraties stijgen ongeveer lineair bij toenemende enkele orale doseringen tot zo'n 80 mg.

Voedsel heeft een minimaal effect op de biologische beschikbaarheid van olmesartan, daarom kan olmesartanmedoxomil zowel met als zonder voedsel worden ingenomen.

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

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

#### Biotransformatie en eliminatie

De totale plasmaklaring van olmesartan was 1,3 liter/uur (CV, 19%) en was relatief langzaam vergeleken met de hepatische bloedstroom (ca. 90 liter/uur). Na een enkele orale dosering 14C-gelabelled olmesartanmedoxomil, werd 10-16% van de toegediende radioactiviteit in de urine uitgescheiden (de overgrote meerderheid binnen 24 uur na toediening van de dosis) en de rest in de feces. Op basis van de systemische beschikbaarheid van 25,6% kan worden berekend dat geabsorbeerde olmesartan geklaard wordt door zowel excretie via de nieren (ca. 40%) als hepato-biliaire excretie (ca. 60%). Alle radioactiviteit werd geïdentificeerd als olmesartan. Geen andere significante metaboliet werd gevonden. De enterohepatische recycling van olmesartan is minimaal. Omdat een groot deel van olmesartan via de galwegen wordt uitgescheiden, is de toepassing bij patiënten met galwegobstructie gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

De terminale eliminatie-halfwaardetijd van olmesartan ligt tussen de 10 en 15 uur na meerdere orale doseringen. De 'steady state' wordt bereikt na de eerste paar toedieningen en er is geen verdere accumulatie na 14 dagen van herhaald doseren. De renale klaring is circa 0,5 - 0,7 liter per uur en deze is dosisonafhankelijk.

#### Geneesmiddelinteracties

Colesevelam, galzuur afscheidende component:

Bij gelijktijdige toediening van 40 mg olmesartanmedoxomil en 3750 mg colesevelamhydrochloride aan gezonde personen leidt dit tot 28% reductie van de C<sub>max</sub> en 39% reductie van de AUC voor olmesartan. Het effect was minder uitgesproken, respectievelijk 4% en 15% reductie van de C<sub>max</sub> en AUC, wanneer olmesartanmedoxomil toegediend werd 4 uur voor colesevelamhydrochloride. De eliminatiehalfwaarde tijd van olmesartan werd gereduceerd met 50 - 52% onafhankelijk of dit samen of 4 uur voor colesevelamhydrochloride werd ingenomen. (Zie rubriek 4.5).

*Amlodipine (een werkzaam ingrediënt van olmesartanmedoxomil/amlodipine filmomhulde tabletten)*

#### Absorptie en distributie

Na orale toediening van therapeutische doses wordt amlodipine goed geabsorbeerd met maximale bloedwaardes tussen 6-12 uur na inname. De absolute biobeschikbaarheid wordt geschat op 64 - 80%. Het distributievolume van amlodipine is ongeveer 21 l/kg. Uit *in vitro*-studies blijkt dat ongeveer 97,5% van de circulerende amlodipine aan plasma-eiwitten gebonden is.

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

#### Biotransformatie en eliminatie

De terminale plasma-eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 35 tot 50 uur en is consistent met een 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 via de urine wordt uitgescheiden.

*Olmesartanmedoxomil en amlodipine (werkzame ingrediënten van olmesartanmedoxomil/amlodipine filmomhulde tabletten)*

### Speciale patiëntengroepen

Pediatische populatie (jonger dan 18 jaar):

Er zijn geen gegevens over de farmacokinetiek bij pediatische patiënten.

Ouderen (65 jaar en ouder):

Bij hypertensieve patiënten neemt de AUC van olmesartan in 'steady state' toe met ca 35% bij ouderen (65-75 jaar) en met ca 44% bij zeer oude mensen (vanaf 75 jaar), vergeleken met de jongere leeftijdsgroep (zie rubriek 4.2). Dit is minstens gedeeltelijk te wijten aan de gemiddelde daling van de nierwerking bij deze patiëntgroep. Het aanbevolen doseringsschema voor ouderen is echter hetzelfde, maar een verhoging van de dosering moet behoedzaam gebeuren.

De tijd die nodig is tot het bereiken van de maximale plasmaconcentratie is bij jongeren en ouderen vergelijkbaar. Bij ouderen 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).

Nierinsufficiëntie:

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

Amlodipine wordt op grote schaal gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten. Van de toegediende stof wordt 10% onveranderd uitgescheiden met de urine. Veranderingen in de plasmaconcentratie van amlodipine houden geen verband met de mate van nierfalen. Bij dergelijke patiënten mag amlodipine in de normale dosering worden toegediend. Amlodipine is niet dialyseerbaar.

Leverinsufficiëntie:

Na een enkele orale toediening zijn de AUC-waarden van olmesartan respectievelijk 6% en 65% hoger bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie vergeleken met gezonde personen uit de controlegroep. Het ongebonden deel van olmesartan 2 uur na inname bij gezonde personen en bij patiënten met lichte en matige leverinsufficiëntie is resp. 0,26%, 0,34% en 0,41%. Na een herhaalde toediening bij patiënten met een matige leverinsufficiëntie is de AUC 65% hoger dan bij de controlegroep. De gemiddelde olmesartan C<sub>max</sub>-waarden bij patiënten met leverinsufficiëntie zijn vergelijkbaar met deze van de groep met gezonde personen. Olmesartanmedoxomil is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (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 leverinsufficiëntie, 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 olmesartanmedoxomil en het hart voor amlodipine.

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

#### Olmesartanmedoxomil (een werkzaam ingrediënt van olmesartanmedoxomil/amlodipine filmomhulde tabletten)

Tijdens chronische toxiciteitstudies bij ratten en honden had olmesartanmedoxomil 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 (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet), histologische tekenen van nierbeschadiging (regeneratieve laesies van het nierepithel, verdikking van het basaalmembraan, dilatatie van de tubuli). Deze bijwerkingen, die veroorzaakt worden door de farmacologische werking van olmesartanmedoxomil, zijn ook opgetreden bij preklinische proeven met andere AT1-receptorantagonisten en ACE-remmers en zij kunnen worden verminderd door gelijktijdige orale toediening van natriumchloride. In beide diersoorten werd een toename van de plasma-activiteit van renine en een hypertrofie/hyperplasie van de juxtaglomerulaire cellen in de nier waargenomen. Deze wijzigingen, die een kenmerkend effect zijn van de klasse van de ACE-remmers en van andere antagonist van de AT1-receptoren, lijken klinisch niet significant te zijn.

Net als bij andere AT1-receptorantagonisten blijkt olmesartanmedoxomil de incidentie van chromosomale breuken in *in vitro*-celculturen te doen toenemen. Er werden geen relevante effecten waargenomen in diverse *in vivo*-studies met zeer hoge orale doseringen tot 2000 mg/kg olmesartanmedoxomil. De complete data van een uitgebreid genotoxiciteitsonderzoek stellen voor dat het zeer onwaarschijnlijk is dat olmesartan genotoxiciteit zal laten zien bij klinisch gebruik.

Olmesartanmedoxomil 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.

Bij reproductief onderzoek bij ratten had olmesartanmedoxomil geen invloed op de fertiliteit en was er geen bewijs voor enig teratogeen effect. Net als bij andere angiotensine II-antagonisten geldt dat de overleving van nageslacht verminderde na blootstelling aan olmesartanmedoxomil en dat nierbakkendilatatie werd waargenomen na blootstelling van de moederdieren in late fasen van zwangerschap en bij borstvoeding. Net als bij andere antihypertensiva het geval is, werd aangetoond dat olmesartanmedoxomil toxischer is voor zwangere konijnen dan voor zwangere ratten, maar er was geen indicatie van enig foetotoxisch effect.

#### Amlodipine (een werkzaam ingrediënt van olmesartanmedoxomil/amlodipine filmomhulde tabletten)

##### *Reproductietoxiciteit*

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 doseringen tot 10 mg/kg/dag (ongeveer 8 keer\* de maximale aanbevolen dosering bij de mens van 10 mg/dag op basis

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

#### *Carcinogenese, mutagenese*

Ratten en muizen die gedurende twee jaar werden behandeld met amlodipine in de voeding, 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/m<sup>2</sup>) 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.

\* Gebaseerd op een patiëntengewicht van 50 kg.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### *Tabletkern:*

Gepregelatiniseerd maïszetmeel  
Gesilificeerd microkristallijn cellulose (microkristallijn cellulose met colloïdaal siliciumdioxide)  
Lactosemonohydraat  
Magnesiumstearaat  
Povidon K30

#### *Tabletomhulling:*

#### Olmesartanmedoxomil/Amlodipine Accord 20 mg/5 mg filmomhulde tabletten

##### *Opadry II 85F18422 wit:*

Polyvinylalcohol  
Titaandioxide (E171)  
Macrogol 3350  
Talk

#### Olmesartanmedoxomil/Amlodipine Accord 40 mg/5 mg filmomhulde tabletten

##### *Opadry II 85F520132 geel:*

Polyvinylalcohol  
Titaandioxide (E171)  
Macrogol 3350  
Talk  
Geel ijzeroxide (E172)

#### Olmesartanmedoxomil/Amlodipine Accord 40 mg/10 mg filmomhulde tabletten

##### *Opadry II 85F565114 bruin:*

Polyvinylalcohol  
Titaandioxide (E171)  
Macrogol 3350  
Talk  
Geel ijzeroxide (E172)

Rood ijzeroxide (E172)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

HDPE-fles: binnen 90 dagen na opening gebruiken.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

OPA/Al/PVC-Al blisterverpakking:

OPA/Al/PVC-Al blisterverpakkingen à 28, 30, 56, 90 of 98 tabletten of in OPA/Al/PVC-Al geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen à 28 of 30 tabletten.

HDPE-fles:

Witte, opake HDPE-fles met witte, moeilijk te openen door kinderen, polypropyleen dop met 30 of 90 tabletten.

Witte, opake HDPE-fles met witte, polypropyleen dop met continue schroefdraad met 500 of 1000 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere hantering**

Geen bijzondere vereisten.

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

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht,  
Nederland

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

Olmesartanmedoxomil/Amlodipine Accord 20 mg/5 mg filmomhulde tabletten RVG 119939  
Olmesartanmedoxomil/Amlodipine Accord 40 mg/5 mg filmomhulde tabletten RVG 119941  
Olmesartanmedoxomil/Amlodipine Accord 40 mg/10 mg filmomhulde tabletten RVG 119942

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 januari 2018

Datum van laatste verlenging: 08 november 2022

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 22 januari 2025