

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord 20 mg/5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten:
Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg olmesartan medoxomil, 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord 40 mg/5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten:
Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg olmesartan medoxomil, 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord 40 mg/5 mg/25 mg filmomhulde tabletten:
Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg olmesartan medoxomil, 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat) en 25 mg hydrochloorthiazide.

Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord 40 mg/10 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten:
Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg olmesartan medoxomil, 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord 40 mg/10 mg/25 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg olmesartan medoxomil, 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat) en 25 mg hydrochloorthiazide.

Hulpstof met bekend effect:

Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord 20 mg/5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten:
Elke filmomhulde tablet bevat 9,5 mg lactose (als monohydraat).

Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord 40 mg/5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten:
Elke filmomhulde tablet bevat 14,25 mg lactose (als monohydraat).

Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord 40 mg/5 mg/25 mg filmomhulde tabletten:
Elke filmomhulde tablet bevat 19 mg lactose (als monohydraat).

Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord 40 mg/10 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten:
Elke filmomhulde tablet bevat 14,25 mg lactose (als monohydraat).

Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord 40 mg/10 mg/25 mg filmomhulde tabletten:
Elke filmomhulde tablet bevat 19 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord 20 mg/5 mg/12,5 mg:

Gebroken witte tot perzikkleurige, ronde, filmomhulde tabletten met schuin aflopende randen met een diameter van ongeveer 8,00 mm en de opdruk 'OC1' op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord 40 mg/5 mg/12,5 mg:

Lichtgele, ronde, filmomhulde tabletten met schuin aflopende randen met een diameter van ongeveer 9,50 mm en de opdruk 'OC2' op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord 40 mg/5 mg/25 mg:

Lichtgele, ovale, filmomhulde tabletten met schuin aflopende randen met een lengte van ongeveer 15,00 mm en een breedte van ongeveer 7,00 mm, en de opdruk 'OC3' op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord 40 mg/10 mg/12,5 mg:

Baksteenrode, ronde, filmomhulde tabletten met schuin aflopende randen met een diameter van ongeveer 9,50 mm en de opdruk 'OC4' op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord 40 mg/10 mg/25 mg:

Baksteenrode, ovale, filmomhulde tabletten met schuin aflopende randen met een lengte van ongeveer 15,00 mm en een breedte van ongeveer 7,00 mm, en de opdruk 'OC5' op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

Add-on therapie

Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord is geïndiceerd bij volwassen patiënten van wie de bloeddruk niet voldoende onder controle kan worden gehouden met olmesartan medoxomil en amlodipine in een twee-componenten formulatie.

Substitutie therapie

Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord is geïndiceerd als substitutie therapie bij volwassen patiënten van wie de bloeddruk onder controle is met een combinatie van olmesartan medoxomil, amlodipine en hydrochloorthiazide, ingenomen als een duo-preparaat (olmesartan medoxomil en amlodipine of olmesartan medoxomil en hydrochloorthiazide) met een mono-preparaat (hydrochloorthiazide of amlodipine).

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

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

Add-on therapie

Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord 20 mg/5 mg/12,5 mg mag gegeven worden aan patiënten van wie de bloeddruk onvoldoende onder controle kan worden gebracht met olmesartan medoxomil 20 mg en amlodipine 5 mg toegediend als een twee-componenten preparaat.

Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord 40 mg/5 mg/12,5 mg mag gegeven worden aan patiënten van wie de bloeddruk onvoldoende onder controle kan worden gebracht met olmesartan

medoxomil 40 mg en amlodipine 5 mg toegediend als een twee-componenten preparaat of aan patiënten van wie de bloeddruk onvoldoende onder controle is met Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord 20 mg/5 mg/12,5 mg.

Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord 40 mg/5 mg/25 mg mag gegeven worden aan patiënten van wie de bloeddruk onvoldoende onder controle kan worden gebracht met Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord 40 mg/5 mg/12,5 mg.

Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord 40 mg/10 mg/12,5 mg mag gegeven worden aan patiënten van wie de bloeddruk onvoldoende onder controle kan worden gebracht met olmesartan medoxomil 40 mg en amlodipine 10 mg toegediend als een twee-componenten preparaat, of met Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord 40 mg/5 mg/12,5 mg.

Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord 40 mg/10 mg/25 mg mag gegeven worden aan patiënten van wie de bloeddruk onvoldoende onder controle kan worden gebracht met Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord 40 mg/10 mg/12,5 mg of Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord 40 mg/5 mg/25 mg.

Aanbevolen wordt een stapsgewijze titratie van de individuele componenten uit te voeren voordat wordt overgegaan op de 3-componenten combinatie. Als het klinisch aangewezen is, mag er direct overgeschakeld worden van de twee componenten naar de drie component combinatie.

Substitutie therapie

Patiënten die onder controle zijn met een vaste dosis olmesartan medoxomil, amlodipine en hydrochloorthiazide, waarbij de drie componenten gelijktijdig ingenomen worden als een duo-preparaat (olmesartan medoxomil en amlodipine of olmesartan medoxomil en hydrochloorthiazide) met een mono-preparaat (hydrochloorthiazide of amlodipine) mogen overgeschakeld worden op Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord, met behoud van de individuele dosering voor elk van de componenten.

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

Ouderen (65 jaar en ouder)

Voorzichtigheid, inclusief een frequentere controle van de bloeddruk, is aanbevolen bij oudere personen, vooral bij de maximale dosis Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord van 40 mg/10 mg/ 25 mg per dag.

Een verhoging van de dosis moet met de nodige voorzichtigheid gebeuren bij oudere personen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Er is slechts een zeer beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar over gebruik van Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord bij patiënten van 75 jaar of ouder. Het wordt aangeraden bij hen uiterst voorzichtig te werk te gaan, hen van nabij te volgen en regelmatig de bloeddruk te controleren.

Nierinsufficiëntie

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

Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie is controle van de kalium- en creatinineserumspiegels aanbevolen.

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

Leverinsufficiëntie

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

Bij patiënten met matige leverinsufficiëntie mag de maximale dosis Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord niet hoger zijn dan 20 mg/5 mg/12,5 mg per dag. Bij patiënten met een leverfunctiestoornis is nauwgezette controle van de bloeddruk en de nierfunctie aanbevolen.

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 Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord bij deze patiënten met voorzichtigheid worden toegediend. De farmacokinetiek van amlodipine is niet onderzocht bij ernstige leverinsufficiëntie. Bij patiënten met een leverinsufficiëntie moet de therapie steeds met de laagste dosis amlodipine opgestart worden en kan daarna de dosis langzaam verhoogd worden.

Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord mag niet gebruikt worden bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3 en 5.2), cholestase of galwegobstructie (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

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

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.

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

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, voor dihydropyridinederivaten of voor stoffen afgeleid van sulfonamide (hydrochloorthiazide is een geneesmiddel afgeleid van sulfonamide) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Ernstige nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Refractaire hypokaliëmie, hypercalciëmie, hyponatriëmie en symptomatische hyperurikemie.

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

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

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

Omdat Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord amlodipine bevat, is het gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- Shock (inclusief cardiogene shock)
- Ernstige hypotensie
- 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 Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT 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 bij wie de vaattonus en de 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, 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:

Wanneer Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord wordt gebruikt bij patiënten met een verminderde nierfunctie is een periodieke controle van de kalium- en creatininespiegels in het serum aanbevolen.

Het gebruik van Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord is niet aanbevolen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Thiazide-diuretica geassocieerde azotemie kan optreden bij patiënten met nierinsufficiëntie.

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

Er is geen ervaring met de toediening van Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT 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 olmesartan medoxomil (zie rubriek 5.2).

Bovendien kunnen kleine veranderingen in de waterhuishouding en de elektrolyten-balans gedurende de thiazide-therapie aanleiding geven tot levercoma bij patiënten met leverinsufficiëntie of een progressieve leveraandoening.

De toediening van Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord aan patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie moet voorzichtig plaatsvinden.

Bij patiënten met matige leverinsufficiëntie mag de dosis olmesartan medoxomil 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 alsook als de dosis verhoogt wordt.

Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord mag niet gebruikt worden bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie, cholestase of galwegobstructie (zie rubriek 4.3).

Aorta- en mitraalklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord bevat amlodipine. Daarom is zoals bij alle andere vasodilatoren speciale aandacht nodig bij patiënten die lijden aan aorta- of mitraalklepstenose, of aan 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/HCT Accord wordt daarom bij dergelijke patiënten niet aanbevolen.

Metabole en endocriene effecten

Thiazide-diuretica kunnen de glucosetolerantie verminderen. Bij diabetici kunnen dosisaanpassingen van insuline of orale hypoglykemische geneesmiddelen nodig zijn (zie rubriek 4.5). Een latente diabetes mellitus kan zich gedurende therapie met thiaziden manifesteren.

Een toename van de cholesterol- en triglyceridenwaarden zijn bekende ongewenste effecten bij een thiazide-therapie.

Hyperurikemie kan optreden of een uitgesproken jicht kan worden versneld bij sommige patiënten die met thiaziden worden behandeld.

Verstoorde elektrolytenbalans

Zoals geldt voor alle patiënten die met diuretica worden behandeld, dient periodieke bepaling van serumelektrolyten te worden uitgevoerd op geschikte tijdsintervallen.

Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen een verstoorde vocht- of elektrolytenbalans (inclusief hypokaliëmie, hyponatriëmie en hypochloremische alkalose) veroorzaken.

Waarschuwingssignalen van een verstoorde vocht- of elektrolytenbalans zijn een droge mond, dorst, zwakte, lethargie, slaperigheid, rusteloosheid, spierpijn of krampen, spierversmoeidheid, hypotensie, oligurie, tachycardie en gastro-intestinale stoornissen zoals misselijkheid of braken (zie rubriek 4.8).

De kans op hypokaliëmie is het grootst bij patiënten met levercirrose, bij patiënten met een versnelde diurese, bij patiënten met een inadequate orale inname van elektrolyten en bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met corticosteroiden of ACTH (zie rubriek 4.5).

Omgekeerd kan door de olmesartan medoxomil component van Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord hyperkaliëmie veroorzaakt worden door antagonisme van de angiotensine-II-receptoren (AT₁) en dan vooral bij nierinsufficiëntie en/of hartfalen en diabetes mellitus. Bij risicopatiënten wordt nauwgezette controle van het serumkalium aanbevolen. Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers en andere medicijnen die de kaliumspiegels in het serum kunnen verhogen (bv. heparine) mogen, zij het voorzichtig, samen met Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord toegediend worden (zie rubriek 4.5). De plasmakaliumconcentratie moet regelmatig gecontroleerd worden.

Er is geen bewijs dat olmesartan medoxomil diureticageïnduceerde hyponatriëmie vermindert of voorkomt. Chloridedeficiëntie is doorgaans mild en vereist normaliter geen behandeling.

Thiaziden kunnen de urinaire calciumexcretie verminderen en een intermitterende en lichte stijging van het serumcalcium veroorzaken in afwezigheid van bekende stoornissen in het calciummetabolisme.

Hypercalciëmie kan wijzen op een verborgen hyperparathyroïdie. De behandeling met thiaziden dient te worden gestaakt voor het uitvoeren van onderzoek op de bijnierschilddklierfunctie.

Voor thiaziden is aangetoond dat zij de urinaire excretie van magnesium kunnen verhogen, wat kan resulteren in hypomagnesiëmie.

Bij warm weer kan een verdunnings-hyponatriëmie optreden bij oedemateuze patiënten.

Lithium

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

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 dienen voorzichtig te 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 olmesartan therapie 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 olmesartan therapie moet overwogen worden om een specialist te raadplegen (bv. gastro-enteroloog).

Choroïdale effusie, acute myopie en secundair gesloten kamerhoekglaucoom

Hydrochloorthiazide, een sulfonamide, kan een idiosyncratische reactie veroorzaken, resulterend in choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, acute tijdelijke myopie en acuut gesloten kamerhoekglaucoom. Symptomen omvatten acute aanval van afgenomen gezichtsscherpte of oogpijn, meestal optredend binnen uren tot weken na de start van de inname van het geneesmiddel. Onbehandeld acuut gesloten kamerhoekglaucoom kan tot permanent verlies van het gezichtsvermogen leiden. De primaire behandeling is het zo snel mogelijk staken van de behandeling met hydrochloorthiazide. Overwogen dient te worden of snelle medische of chirurgische behandeling nodig is als de intraoculaire druk niet onder controle is. Een van de risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut gesloten kamerhoekglaucoom kan zijn een voorgeschiedenis van sulfonamide- of penicilline-allergie (zie rubriek 4.8).

Zwangerschap

Tijdens de zwangerschap mag een therapie met een angiotensine II-receptorantagonist niet opgestart worden. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet 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-receptorantagonisten 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 (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Pediatrische patiënten

Het gebruik van Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar oud, is niet aangewezen.

Ouderen

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

Gevoeligheid voor licht

Er zijn gevallen van fotosensibiliteitsreacties gerapporteerd bij gebruik van thiazide-diuretica (zie rubriek 4.8). Mocht er tijdens de behandeling met olmesartan medoxomil/amlodipine/HCT een lichtgevoeligheidsreactie optreden, dan wordt aanbevolen de behandeling stop te zetten. Als een volgende toediening van het diureticum toch noodzakelijk wordt geacht, dan wordt aangeraden de blootgestelde huid te beschermen tegen zonlicht en kunstmatige UVA-straling.

Niet-melanoom huidkanker

In twee epidemiologische studies, gebaseerd op het Deense nationale kankerregister, werd een verhoogd risico aangetoond op niet-melanoom huidkanker (*non-melanoma skin cancer*, NMSC) [basaalcelcarcinoom (BCC) en plaveiselcelcarcinoom (PCC)] bij toenemende cumulatieve blootstelling aan hydrochloorthiazide (HCTZ). Het mechanisme voor NMSC is waarschijnlijk fotosensibiliteit door HCTZ.

Patiënten die HCTZ gebruiken, moeten op de hoogte worden gebracht van het risico op NMSC en worden geadviseerd hun huid regelmatig te controleren op nieuwe laesies en verdachte huidlaesies onmiddellijk te melden. Om het risico op huidkanker te beperken, moeten patiënten worden geadviseerd om maatregelen te nemen die mogelijk preventief kunnen werken, zoals beperking van blootstelling aan zonlicht en uv-straling en in geval van blootstelling hiervoor adequate bescherming te gebruiken. Verdachte huidlaesies moeten onmiddellijk worden onderzocht en dit onderzoek moet eventueel histologische controles van biopsies omvatten. Het gebruik van HCTZ moet wellicht ook

zorgvuldig worden heroverwogen bij patiënten die al eerder NMSC hebben gehad (zie ook rubriek 4.8).

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.

Overgevoeligheidsreacties op hydrochloorthiazide kunnen optreden bij patiënten met of zonder voorgeschiedenis van allergie of bronchiaal astma, maar zijn waarschijnlijker bij patiënten met deze voorgeschiedenis.

Exacerbatie of activering van een systemische lupus erythematoses is gemeld bij het gebruik van thiazide-diuretica.

Net als voor alle andere geneesmiddelen die angiotensine II receptor antagonisten bevatten, is het bloeddrukverlagend effect van olmesartan iets minder sterk bij zwarte patiënten dan bij patiënten met een lichte huidskleur. Nochtans werd dit effect tijdens geen van de drie klinische studies met Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord waar zwarte patiënten aan deelnamen (30%) opgemerkt (zie ook rubriek 5.1).

Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord bevat lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke afwijkingen van galactose tolerantie, personen met totale lactase deficiëntie 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 de medoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide filmomhulde tablet-combinatie:

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

Lithium

Reversibele toenames in serumlithiumconcentraties en toxiciteit zijn gemeld tijdens gelijktijdige toediening van lithium met ACE-remmers en zelden met angiotensine II-receptorantagonisten. Bovendien wordt de renale klaring van lithium verminderd door thiazidediuretica, waardoor de kans op een lithiumintoxicatie stijgt. Daarom wordt de combinatie van olmesartan medoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide met lithium niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Indien gelijktijdig gebruik noodzakelijk is, wordt aanbevolen de serumlithiumspiegels nauwkeurig te controleren.

Gelijktijdig gebruik waarbij voorzichtigheid moet worden betracht

Baclofen

Potentiëring van het antihypertensieve effect kan optreden.

Niet steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen

Het gebruik van NSAID's (bijvoorbeeld acetylsalicylzuur (> 3 g/dag), COX-2-remmers en niet-selectieve NSAID's) kan het antihypertensieve effect van de thiazide-diuretica en angiotensine-II-receptorantagonisten verminderen.

Bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie (bv. gedehydrateerde patiënten of ouderen met een verminderde nierfunctie) kan het gelijktijdig toedienen van een angiotensine II-receptorantagonist

en middelen die ciclo-oxygenase remmen, leiden tot een verdere verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen, dat meestal omkeerbaar is. Daarom dient deze combinatie voorzichtig te worden toegepast, vooral bij ouderen. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd zijn en het monitoren van de nierfunctie na aanvang van de combinatietherapie, en vervolgens periodiek, dient overwogen te worden.

Gelijktijdig gebruik waarmee rekening gehouden moet worden

Amifostine

Potentiëring van het antihypertensieve effect kan optreden.

Andere antihypertensiva

Het bloeddrukverlagend effect van de olmesartan medoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide combinatie kan worden verhoogd door gelijktijdig gebruik van andere antihypertensiva.

Alcohol, barbituraten, narcotica of antidepressiva

Er kan verergering van orthostatische hypotensie optreden.

Potentiële interacties gerelateerd aan olmesartan medoxomil:

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij 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). Als geneesmiddelen die de kaliumspiegels beïnvloeden worden voorgeschreven in combinatie met olmesartan medoxomil/amlodipine/hydrochloor filmomhulde tabletten, is een controle van de kaliumplasma'spiegels aanbevolen.

Aanvullende informatie

Colesevelam, galzuur afscheidende component

Bij gelijktijdige toediening met de galzuur afscheidende component colesevelam hydrochloride vermindert de systemische blootstelling en piek plasmaconcentratie van olmesartan en het vermindert de $t_{1/2}$. De geneesmiddeleninteractie daalt wanneer olmesartan medoxomil ten minste 4 uur voor colesevelam hydrochloride toegediend werd. Het moet overwogen worden om olmesartan medoxomil ten minste 4 uur voor colesevelam hydrochloride toe te dienen (zie rubriek 5.2).

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

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

Bij gezonde personen had het gelijktijdig gebruik van olmesartan medoxomil en pravastatine geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van elk van beide componenten.

In vitro had olmesartan geen klinisch relevante remmende werking op het humane 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.

Potentiële interacties gerelateerd aan amlodipine:

Gelijktijdig gebruik waarbij voorzichtigheid moet worden betracht

Effecten van andere geneesmiddelen op amlodipine

CYP3A4-remmers:

Bij gelijktijdig gebruik van amlodipine met krachtige of matige CYP3A4-remmers (protease-remmers, azole antischimmelmiddelen, macroliden zoals erytromycine of claritromycine, verapamil of diltiazem) kan de blootstelling aan amlodipine significant verhogen. De klinische vertaling van deze farmacokinetische fluctuaties kan sterker zijn bij ouderen. Er bestaat een verhoogd risico op hypotensie. Nauwgezette observatie van de patiënten wordt aanbevolen en een dosisaanpassing kan 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 bij sommige patiënten de biologische beschikbaarheid hierdoor kan toenemen, hetgeen versterkte bloeddrukverlagende effecten tot gevolg kan hebben.

Dantroleen (infuus) Bij dieren werden 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.

Bij klinische interactiestudies bleek amlodipine geen invloed te hebben op de farmacokinetiek van atorvastatine, digoxine of warfarine.

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

Tacrolimus: Er is een risico op verhoogde tacrolimus bloedspiegels wanneer gelijktijdig toegediend met amlodipine. Om toxiciteit van tacrolimus te voorkomen zijn bij toediening van amlodipine aan

een patiënt die wordt behandeld met tacrolimus, controle van de tacrolimusbloedspiegel en aanpassing van de dosis tacrolimus geboden, waar nodig.

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 olmesartan medoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide filmomhulde tabletten met ciclosporine kan de blootstelling aan ciclosporine verhogen. Opvolging van de ciclosporine dalspiegels bij gelijktijdig gebruik en ciclosporine dosisverlaging dient te gebeuren, indien nodig.

Potentiële interacties gerelateerd aan hydrochloorthiazide:

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

Geneesmiddelen die de kaliumspiegels beïnvloeden

Het kaliumverlagend effect van hydrochloorthiazide (zie rubriek 4.4) kan gepotentiëerd worden door gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die geassocieerd zijn met kaliumverlies en hypokaliëmie (bv. kaliuretische diuretica, laxantia, corticosteroiden, ACTH, amfotericine, carbenoxolon, penicilline-G-natrium of salicylzuurderivaten). Daarom wordt dergelijk gelijktijdig gebruik niet aangeraden.

Gelijktijdig gebruik waarbij voorzichtigheid moet worden betracht

Calciumzouten

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

Cholestyramine en colestipol-harsen

De absorptie van hydrochloorthiazide verslechtert in de aanwezigheid van anionuitwisselingsharsen.

Digitalis glycosiden

Thiazidegeïnduceerde hypokaliëmie of hypomagnesiëmie kunnen het optreden van digitalisgeïnduceerde aritmie in de hand werken.

Geneesmiddelen die worden beïnvloed door stoornissen in het serumkalium

Periodieke controle van het serumkalium en ECG wordt aanbevolen wanneer de olmesartan medoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide combinatie tegelijkertijd wordt toegediend met geneesmiddelen die worden beïnvloed door stoornissen in het serumkalium (bv. digitalisglycosiden en antiaritmica) en met de volgende geneesmiddelen die torsades de pointes (ventriculaire tachycardie) induceren (waaronder enkele antiaritmica), omdat hypokaliëmie een factor is die kan leiden tot torsades de pointes (ventriculaire tachycardie):

- Klasse Ia antiaritmica (bv. kinidine, hydrokinidine, disopyramide).
- Klasse III antiaritmica (bv. amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide).
- Enkele antipsychotica (bv. thioridazine, chloorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, cyamemazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, haloperidol, droperidol).
- Overige (bv. bepridil, cisapride, difemanil, erytromycine i.v., halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacin, terfenadine, vincamine i.v.).

Niet-depolariserende skeletspierrelaxantia (bv. tubocurarine)

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

Anticholinergica (bv. atropine, biperiden)

Verhoging van de biologische beschikbaarheid van diuretica van het thiazide type door vermindering van de gastro-intestinale motiliteit en een minder frequente maaglediging.

Antidiabetica (oraal en insuline)

Behandeling met thiaziden kan de glucosetolerantie beïnvloeden. Aanpassing van de dosis van het antidiabeticum geneesmiddel kan nodig zijn (zie rubriek 4.4).

Metformine

Metformine moet met voorzichtigheid worden gebruikt wegens het risico op lactaatacidose door mogelijk nierfalen geïnduceerd door hydrochloorthiazide.

Bètablokkers en diazoxide

Het hyperglykemisch effect van bètablokkers en diazoxide kan door thiaziden worden versterkt.

Bloeddrukverhogende amines (bv. noradrenaline)

Het effect van bloeddrukverhogende amines kan worden verminderd.

Geneesmiddelen bij de behandeling van jicht (bv. probenecide, sulfinpyrazon en allopurinol)

Dosisaanpassing van uricosurica kan noodzakelijk zijn, aangezien hydrochloorthiazide de serumurinezuurspiegels kan verhogen. Verhoging van de dosering van probenecide of sulfinpyrazon kan noodzakelijk zijn. Gelijktijdige toediening van thiazide kan de incidentie van overgevoelighedsreacties op allopurinol verhogen.

Amantadine

Thiaziden kunnen de kans op bijwerkingen veroorzaakt door amantadine vergroten.

Cytotoxische geneesmiddelen (bv. cyclofosfamide, methotrexaat)

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

Salicylaten

Bij hoge doses salicylaten kan hydrochloorthiazide het toxisch effect van de salicylaten op het centraal zenuwstelsel versterken.

Methyldopa

Er bestaan geïsoleerde meldingen over hemolytische anemie die optrad bij gelijktijdig gebruik van hydrochloorthiazide en methyldopa.

Ciclosporine

Gelijktijdige behandeling met ciclosporine kan het risico op hyperurikemie en jicht-achtige complicaties vergroten.

Tetracyclines

Gelijktijdig gebruik van tetracyclines met thiazide-diuretica verhoogt het risico op een door tetracycline geïnduceerde toename van ureum. Deze interactie is waarschijnlijk niet van toepassing op doxycycline.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van de olmesartan medoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide combinatie tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap is gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Rekening houdend met de effecten, van elk van de componenten van dit combinatiegeneesmiddel op de zwangerschap, wordt het gebruik van olmesartan medoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4).

Olmesartan medoxomil

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 omgezet 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-receptorantagonisten 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, oligohydramnïe, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie ook rubriek 5.3).

Als vanaf het tweede trimester van de zwangerschap blootstelling aan angiotensine II-receptorantagonisten 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 ook rubrieken 4.3 en 4.4).

Hydrochloorthiazide

Er is beperkte ervaring met het gebruik van hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap met name in het eerste trimester. Dierproeven zijn niet toereikend.

Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van het farmacologische werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik hiervan tijdens het tweede en derde trimester de foeto-placentaire perfusie verstoren en kunnen leiden tot foetale en neonatale effecten zoals icterus, verstoring van de elektrolytenbalans en trombocytopenie.

Hydrochloorthiazide dient niet te worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie omdat dit het risico op verminderd plasmavolume en placentaire hypoperfusie oplevert, terwijl het geen positieve invloed op het ziektebeeld heeft.

Hydrochloorthiazide dient niet te worden gebruikt voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen, behalve in het zeldzame geval dat er geen andere behandeling mogelijk is.

Amlodipine

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

Borstvoeding

Tijdens de borstvoeding wordt de olmesartan medoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide combinatie niet aanbevolen en alternatieve behandelingen met een beter aangetoond veiligheidsprofiel verdienen de voorkeur, vooral bij pasgeboren of premature kinderen.

Olmesartan wordt uitgescheiden met 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.

Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden in de humane moedermelk uitgescheiden. Hoge doseringen thiaziden veroorzaken een intense diurese en kunnen de melkproductie verminderen.

Het gebruik van de olmesartan medoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide combinatie tijdens de borstvoeding wordt niet aangeraden. Als olmesartan medoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide gebruikt wordt door een moeder die borstvoeding geeft, dan moet de dosis zo laag mogelijk gehouden worden.

Vruchtbaarheid

Bij een aantal patiënten die behandeld werd met calciumkanaalblockers zijn reversibele biochemische veranderingen in de kopjes van spermatozoa gerapporteerd.

Er zijn onvoldoende klinische gegevens over het mogelijke effect van amlodipine op de vruchtbaarheid. In een onderzoek bij ratten werden nadelige effecten op de vruchtbaarheid in mannetjes gevonden (zie rubriek 5.3).

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Hou er echter rekening mee dat bij patiënten die met antihypertensiva worden behandeld soms duizeligheid, hoofdpijn, misselijkheid of vermoeidheid kunnen optreden. Deze symptomen kunnen het reactievermogen verminderen. Voorzichtigheid is aanbevolen, zeker bij aanvang van de therapie.

4.8. Bijwerkingen

De veiligheid van de olmesartan medoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide combinatie werd onderzocht in klinische studies waarin 7826 patiënten olmesartan medoxomil in combinatie met amlodipine en hydrochloorthiazide kregen toegediend.

De bijwerkingen die gemeld werden tijdens klinische studies, veiligheidsstudies en sinds de commercialisatie via spontane meldingen werden samengevat in tabel 1 voor de olmesartan medoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide combinatie alsook voor de individuele componenten,

olmesartan medoxomil, amlodipine en hydrochloorthiazide, op basis van hun gekend individueel veiligheidsprofiel.

De bijwerkingen die het meest gemeld werden tijdens een behandeling met olmesartan medoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide filmomhulde tabletten zijn perifeer oedema, hoofdpijn en duizeligheid.

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)

Tabel 1: samenvatting van de bijwerkingen met Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord en de individuele componenten

MedDRA Systeem/ orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie			
		Olmesartan medoxomil/Aml odipine/HCT Accord filmomhulde tabletten	Olmesartan	Amlodipine	HCTZ
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie van de bovenste luchtwegen	Vaak			
	Nasofaryngitis	Vaak			
	Urineweginfecties	Vaak	Vaak		
	Sialoadenitis				Zelden
Neoplasmata, benigne, maligne en niet- gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Niet-melanoom huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)				Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaan- doeningen	Leukopenie			Zeer zelden	Zelden
	Trombocytopenie		Soms	Zeer zelden	Zelden
	Beenmergdepressie				Zelden
	Neutropenie/Agranulocytose				Zelden
	Hemolytische anemie				Zelden
	Aplastische anemie				Zelden
Immuunsysteem- aandoeningen	Anafylactische reactie		Soms		
	Overgevoeligheid voor het geneesmiddel			Zeer zelden	
Voedings- en stofwisselings- stoornissen	Hyperkaliëmie	Soms	Zelden		
	Hypokaliëmie	Soms			Vaak
	Anorexie				Soms

MedDRA Systeem/ orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie			
		Olmesartan medoxomil/Aml odipine/HCT Accord filmomhulde tabletten	Olmesartan	Amlodipine	HCTZ
	Glycosurie				Vaak
	Hypercalciëmie				Vaak
	Hyperglykemie			Zeer zelden	Vaak
	Hypomagnesiëmie				Vaak
	Hyponatriëmie				Vaak
	Hypochloriëmie				Vaak
	Hypertriglyceride mie		Vaak		Zeer vaak
	Hypercholesterole mie				Zeer vaak
	Hyperurikemie		Vaak		Zeer vaak
	Hypochloremische alkalose				Zeer zelden
	Hyperamylasemie				Vaak
Psychische stoornissen	Verwardheid			Zelden	Vaak
	Depressie			Soms	Zelden
	Apathie				Zelden
	Prikkelbaarheid			Soms	
	Rusteloosheid				Zelden
	Stemmingswisseli ngen (inclusief angst)			Soms	
Zenuwstelsel- aandoeningen	Duizeligheid	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak
	Hoofdpijn	Vaak	Vaak	Vaak	Zelden
	Posturale duizeligheid	Soms			
	Presyncope	Soms			
	Dysgeusie			Soms	
	Hypertonie			Zeer zelden	
	Hypo-esthesie			Soms	
	Paresthesie			Soms	Zelden
	Perifere neuropathie			Zeer zelden	
	Slaperigheid			Vaak	
	Syncope			Soms	
	convulsies				Zelden
	Gebrek aan eetlust				Soms
	Tremoren			Soms	
Extapiramidale stoornis			Niet bekend		

MedDRA Systeem/ orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie			
		Olmesartan medoxomil/Aml odipine/HCT Accord filmomhulde tabletten	Olmesartan	Amlodipine	HCTZ
Oogaandoenin gen	Visusstoornissen (inclusief diplopie, wazig zicht)			Vaak	Zelden
	Verminderde traanvorming				Zelden
	Verslechtering van een bestaande myopie				Soms
	Xanthopsie				Zelden
	Acute myopie, acuut gesloten- kamerhoekglaucoo m (zie rubriek 4.4)				Niet bekend
	Choroidale effusie				Niet bekend
Evenwichtsorg aan- en ooraandoening en	Vertigo	Soms	Soms		Zelden
	Oorsuizen			Soms	
Hartaandoeni ngen	Hartkloppingen	Vaak		Vaak	
	Tachycardie	Soms			
	Myocardinfarct			Zeer zelden	
	Aritmie (waaronder bradycardie, ventriculaire tachycardie en atriale fibrillatie)			Soms	Zelden
	Angina pectoris		Soms	Soms (incl. verergeren van angina pectoris)	
Bloedvataando eningen	Hypotensie	Vaak	Zelden	Soms	
	Overmatig blozen	Soms		Vaak	
	Orthostatische hypotensie				Soms
	Vasculitis (inclusief necrotiserende angiitis)			Zeer zelden	Zelden
	Trombose				Zelden
	Embolie				Zelden
Ademhalingsst elsel-, borstkas- en mediastinuma andoeningen	Hoest	Soms	Vaak	Soms	
	Bronchitis		Vaak		
	Dyspneu			Vaak	Zelden
	Faryngitis		Vaak		
	Rinitis		Vaak	Soms	

MedDRA Systeem/ orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie			
		Olmesartan medoxomil/Aml odipine/HCT Accord filmomhulde tabletten	Olmesartan	Amlodipine	HCTZ
	Acute interstitiële pneumonie				Zelden
	Ademnood				Soms
	Longoedeem				Zelden
Maagdarmstel selaandoening en	Diarree	Vaak	Vaak		Vaak
	Misselijkheid	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak
	Verstopping	Vaak			Vaak
	Droge mond	Soms		Soms	
	Buikpijn		Vaak	Vaak	Vaak
	Veranderde stoelgang (waaronder diarree en obstipatie)			Vaak	
	Meteorisme				Vaak
	Dyspepsie		Vaak	Vaak	
	Gastritis			Zeer zelden	
	Maagirritatie				Vaak
	Gastro-enteritis		Vaak		
	Tandvles hyperplasie			Zeer zelden	
	Paralytische ileus				Zeer zelden
	Pancreatitis			Zeer zelden	Zelden
	Braken		Soms	Soms	Vaak
‘Sprue-like’ enteropathie (zie rubriek 4.4)		Zeer zelden			
Lever- en galaandoening en	Hepatitis			Zeer zelden	
	geelzucht (intrahepatische cholestatische icterus)			Zeer zelden	Zelden
	Acute cholecystitis				Zelden
Huid- en onderhuidaan doeningen	Haaruitval			Soms	
	Angio-oedeem		Zelden	Zeer zelden	
	Allergische dermatitis		Soms		
	Erythema multiforme			Zeer zelden	
	Erytheem				Soms
	cutane lupus erythematodesacht ige reacties				Zelden
	Exantheem		Soms	Soms	
	Exfoliatieve dermatitis			Zeer zelden	
Hyperhidrose			Soms		

MedDRA Systeem/ orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie			
		Olmesartan medoxomil/Aml odipine/HCT Accord filmomhulde tabletten	Olmesartan	Amlodipine	HCTZ
	Fotosensibiliteitsreacties			Zeer zelden	Soms
	Pruritus		Soms	Soms	Soms
	Purpura			Soms	Soms
	Quincke-oedeem			Zeer zelden	
	Huiduitslag		Soms	Soms	Soms
	Reactivatie van cutane lupus erythematoses				Zelden
	Toxische epidermale necrolyse			Niet bekend	Zelden
	Huidverkleuring			Soms	
	Syndroom van Stevens-Johnson			Zeer zelden	
	Urticaria		Soms	Soms	Soms
Skeletspierstelsel- en bindweefselafwijkingen	Spierspasmen	Vaak	Zelden	Vaak	
	Zwollen van gewrichten	Vaak			
	Spierzwakte	Soms			Zelden
	Enkelzwellings			Vaak	
	Artralgie			Soms	
	Artritis		Vaak		
	Rugpijn		Vaak	Soms	
	Parese				Zelden
	Myalgie		Soms	Soms	
	Skeletpijn		Vaak		
Nier- en urinewegafwijkingen	Pollakisurie	Vaak			
	Verhoogde frequentie van urinelozing			Soms	
	Acuut nierfalen		Zelden		
	Hematurie		Vaak		
	Mictiestoornissen			Soms	
	Nachtelijk plassen			Soms	
	Interstitiële nefritis				Zelden
	Nierinsufficiëntie		Zelden		Zelden
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Erectiestoornissen	Soms		Soms	Soms
	Gynaecomastie			Soms	
Algemene aandoeningen en toedieningsproblemen	Asthenie	Vaak	Soms	Vaak	
	Perifeer oedeem	Vaak	Vaak		
	Vermoeidheid	Vaak	Vaak	Vaak	
	Pijn op de borst		Vaak	Soms	
	Koorts				Zelden

MedDRA Systeem/ orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie			
		Olmesartan medoxomil/Aml odipine/HCT Accord filmomhulde tabletten	Olmesartan	Amlodipine	HCTZ
	Griepachtige verschijnselen		Vaak		
	Lethargie		Zelden		
	Malaise		Soms	Soms	
	Oedeem			Zeer vaak	
	Pijn		Vaak	Soms	
	Gezichtsoedeem		Soms		
Onderzoeken	Serumcreatinine verhoogd	Vaak	Zelden		Vaak
	Bloed ureum verhoogd	Vaak	Vaak		Vaak
	Urinezuurtoename in het bloed	Vaak			
	Serumkalium verlaagd	Soms			
	Gammaglutamyl transferase verhoogd	Soms			
	Alanine- aminotransferase verhoogd	Soms			
	Aspartaat-aminotr ansferase verhoogd	Soms			
	Leverenzymen verhoogd		Vaak	Zeer zelden (vooral consistent met cholestase)	
	Bloed creatininefosfokin ase verhoogd		Vaak		
	Gewichtsafname			Soms	
Gewichtstoename			Soms		

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

Niet-melanoom huidkanker

Op basis van de beschikbare gegevens uit epidemiologisch onderzoek is een cumulatief dosisafhankelijk verband aangetoond tussen HCTZ en NMSC (zie ook rubriek 4.4 en 5.1).

Andere bijwerkingen die werden gemeld in klinische studies of tijdens postmarketingervaring met een vaste-dosiscombinatie van olmesartan medoxomil en amlodipine en die nog niet werden gemeld voor olmesartan medoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide filmomhulde tabletten, olmesartan medoxomil in monotherapie of amlodipine in monotherapie of in een hogere frequentie voor de twee componenten in combinatie (Tabel 2):

Tabel 2: combinatie van olmesartan medoxomil en amlodipine		
Systeem / orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Overgevoeligheid voor het geneesmiddel
Maagdarmsstelselaandoeningen	Soms	Pijn in de bovenbuik
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Soms	Verminderd libido
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Pitting oedeem
	Soms	Lethargie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Pijn in de extremiteiten

Andere bijwerkingen die werden gemeld in klinische studies of tijdens postmarketingervaring met een vaste-dosiscombinatie van olmesartan medoxomil en hydrochloorthiazide en die nog niet werden gemeld voor olmesartan medoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide filmomhulde tabletten, olmesartan medoxomil in monotherapie of hydrochloorthiazide in monotherapie of in een hogere frequentie voor de twee componenten in combinatie (Tabel 3):

Tabel 3: combinatie van olmesartan medoxomil en hydrochloorthiazide		
Systeem / orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Zenuwstelselaandoeningen	Zelden	bewustzijnsstoornissen (zoals het bewustzijn verliezen)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Eczeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Pijn in de extremiteiten
Onderzoeken	Zelden	licht afgenomen gemiddelde hemoglobine- en hematocrietwaarden

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9. Overdosering

Symptomen:

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

De meest waarschijnlijke effecten van overdosering van olmesartan medoxomil zijn hypotensie en tachycardie. Bradycardie zou kunnen voorkomen ten gevolge van parasymphatische (vagus) stimulatie.

Verwacht mag worden dat overdosering van amlodipine leidt tot overmatige perifere vasodilatatie met duidelijke hypotensie en mogelijk reflex tachycardie. Een sterke en potentieel langdurige systemische hypotensie, al dan niet met shock met een fatale afloop, is beschreven.

Overdosering met hydrochloorthiazide is geassocieerd met elektrolytendepletie (hypokaliëmie, hypochloremie) en uitdroging door excessieve diurese.

De meest gebruikelijke tekenen van overdosering zijn misselijkheid en slaperigheid. Hypokaliëmie kan resulteren in spierspasmen en/of hartritme stoornissen aan het licht brengen geassocieerd met het gelijktijdig gebruik van digitalisglycosiden of bepaalde antiaritmica.

Behandeling:

Bij een overdosering met Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord moet de behandeling symptomatisch en ondersteunend zijn. De behandeling is afhankelijk van het tijdstip van inname en de ernst van de symptomen.

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

Een klinisch significante hypotensie ten gevolge van een overdosering van Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT 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. Intraveneus toegediend calciumgluconaat kan helpen bij het omkeren van de effecten van calciumkanaalblokkade.

Serumelektrolyten en creatinine dienen frequent te worden gecontroleerd. Als hypotensie optreedt dient de patiënt in rugligging te worden geplaatst, en zout en volume suppletie dienen snel te worden toegediend.

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

In welke mate olmesartan en hydrochloorthiazide door hemodialyse worden verwijderd is niet vastgesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Angiotensine-II-receptorblokkers, andere combinaties.
ATC-code: C09DX03.

Werkingsmechanisme

Olmesartan medoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide filmomhulde tabletten zijn een combinatie van een angiotensine II-receptorantagonist, olmesartan medoxomil, en een calciumkanaalblokker, amlodipinebesilaat en een thiazidediureticum, hydrochloorthiazide. De combinatie van deze bestanddelen heeft een additieve antihypertensieve werking, en doet de bloeddruk in sterkere mate dalen dan de afzonderlijke bestanddelen.

Farmacodynamische effecten

Olmesartan medoxomil is een oraal werkzame, selectieve angiotensine II-receptor (type AT₁)-antagonist. 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 aldosteron secretie door angiotensine-II door zijn verbinding met de AT₁-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 (AT1)-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 olmesartan medoxomil een dosisafhankelijke, langdurige verlaging van de arteriële bloeddruk. Er is geen bewijs van hypotensie na de eerste dosering, van tachyfyxie tijdens langdurige behandeling of van rebound-hypertensie na abrupt stoppen van de therapie.

Een eenmaaldaagse dosering olmesartan medoxomil zorgt voor een effectieve en gelijkmatige verlaging van de bloeddruk gedurende 24 uur. 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 olmesartan medoxomil 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, werd 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.

Op het primaire eindpunt, kon de studie een significante vermindering van het risico aantonen voor het ontstaan van microalbuminurie ten voordele van olmesartan. Na correctie voor de BD-verschillen was deze vermindering echter niet langer statistisch significant. 8,2% (178 op 2160) van de patiënten in 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 diabetes patiënten 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 serum creatinine, 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 met olmesartan behandelde patiënten (14,2%) en 53 placebo behandelde patiënten (18,7%). Dit meervoudig cardiovasculair eindpunt omvatte cardiovasculair overlijden bij 10 (3,5%) patiënten die olmesartan kregen versus 3 (1,1%) patiënten die een placebo kregen, algemene mortaliteit 19 (6,7%) versus 20 (7,0%), niet-fatale beroerte 8 (2,8%) versus 11 (3,9%) en niet-fataal myocardinfarct 3 (1,1%) versus 7 (2,5%), respectievelijk.

De amlodipine-component van de olmesartan medoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide combinatie is een calciumkanaalblokker die de transmembraneuze instroom van calciumionen door de potentiaalafhankelijke type L-kanalen naar de hartspier en het gladde spierweefsel remt. Experimenteel onderzoek wijst erop dat amlodipine zich bindt aan zowel dihydropyridine- als aan non-

dihydropyridine-bindingsplaatsen. Amlodipine is relatief bloedvatspecifiek, met een sterker effect op gladde spiercellen in vaten dan op hartspiercellen. De bloeddrukverlagende werking van amlodipine is het rechtstreeks gevolg van een relaxerend effect op gladde spiercellen in arteriewanden, waardoor de perifere weerstand afneemt en dus de bloeddruk daalt.

Bij patiënten met hypertensie geeft amlodipine een dosis-afhankelijke, lang aanhoudende daling van de arteriële bloeddruk. Er 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 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 ejectiefraction van de linker ventrikel en uit beoordeling van de klinische klachten en verschijnselen.

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

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, bij stabiele doses ACE-inhibitoren, digitalis en diuretica, had amlodipine geen effect op de totale of cardiovasculaire mortaliteit. 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.

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 in lichte tot matige hypertensie.

In totaal werden 33.357 hypertensieve patiënten van 55 jaar of ouder gerandomiseerd en gedurende gemiddeld 4,9 jaar gevolgd. De patiënten hadden tenminste één additionele CHZ risicofactor, waaronder: eerder myocardinfarct of beroerte (> 6 maanden voorafgaand aan deelname) of gedocumenteerde andere atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen (algemeen 51,5%), type 2 diabetes (36,1%), HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), linkerventrikel hypertrofie gediagnosticeerd door een electrocardiogram of echografie (20,9%), actief roken (21,9%).

Het primaire eindpunt was een samenstelling van fatale CHZ of niet-fataal myocardinfarct. Er was geen significant verschil in het primaire eindpunt tussen de therapie gebaseerd op amlodipine of chloorthalidon: 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 mortaliteit door alle oorzaken tussen op amlodipine gebaseerde behandeling en op chloorthalidon gebaseerde behandeling. RR 0,96, 95% BI [0,89-1,02] p=0,20.

Hydrochloorthiazide is een thiazide-diureticum. Het mechanisme van het antihypertensieve effect van thiazide-diuretica is niet volledig bekend. Thiaziden beïnvloeden de renale tubulaire mechanismen van de reabsorptie van elektrolyten en verhogen direct de excretie van natrium en chloride in ongeveer gelijke hoeveelheden. De diuretische werking van hydrochloorthiazide vermindert het plasmavolume, verhoogt de plasma-renine activiteit, verhoogt de aldosteronsecretie met een daaropvolgende verhoging van het urinaire verlies aan kalium en bicarbonaat, en verlaagt het serumkalium. De renine-aldosteron koppeling wordt geregeld door angiotensine-II. Daardoor neigt het toevoegen van een angiotensine-II-receptorantagonist het kaliumverlies door thiazidediuretica om te keren. Bij hydrochloorthiaziden treedt de werking binnen ongeveer 2 uur in, met een maximaal effect na ongeveer 4 uur na de dosis, en de werking houdt ongeveer 6 tot 12 uur aan.

Epidemiologische studies hebben aangetoond dat langdurige behandeling met hydrochloorthiazide monotherapie het risico van cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit verlaagt.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In een dubbelblinde, gerandomiseerde, parallel groep studie van 12 weken bij 2492 patiënten (67% Kaukasische patiënten), resulteerde de behandeling met olmesartan medoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide 40 mg/10 mg/25 mg filmomhulde tabletten in significantere dalingen van de diastolische en systolische bloeddruk dan een behandeling met de overeenstemmende duocombinaties, respectievelijk olmesartan medoxomil 40 mg met amlodipine 10 mg, olmesartan medoxomil 40 mg met hydrochloorthiazide 25 mg en amlodipine 10 mg met hydrochloorthiazide 25 mg.

Vergeleken met de analoge duocombinaties bedroeg het bijkomende bloeddrukverlagende effect van olmesartan medoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide 40 mg/10 mg/25 mg filmomhulde tabletten -3,8 en -6,7 mm Hg voor de diastolische bloeddruk in zittende houding en tussen -7,1 en -9,6 mm Hg voor de systolische bloeddruk in zittende houding en dit effect trad op binnen de eerste 2 weken.

Het percentage patiënten dat na 12 weken de beoogde bloeddruk bereikte (<140/90 mm Hg voor patiënten zonder diabetes en <130/80 mm Hg voor patiënten met diabetes) bedroeg 34,9% tot 46,6% voor de behandelingsgroepen onder duocombinatietherapie vergeleken met 64,3% voor olmesartan medoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide 40 mg/10 mg/25 mg filmomhulde tabletten.

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

Het bijkomende bloeddrukverlagend effect van de olmesartan medoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide combinatie in vergelijking tot de overeenkomende tweecomponenten-combinaties was tussen de -1,3 en -1,9 mmHg voor de diastolische druk en tussen de -2,7 en -4,9 mmHg voor de systolische druk, telkens gemeten bij de patiënt in zithouding.

Het percentage patiënten dat na 10 weken de beoogde bloeddruk bereikte (<140/90 mm Hg voor patiënten zonder diabetes en <130/80 mm Hg voor patiënten met diabetes) bedroeg 42,7% tot 49,6% voor de behandelingsgroepen onder duocombinatietherapie vergeleken met 52,4% tot 58,8% voor olmesartan medoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide filmomhulde tabletten.

In een dubbelblinde, gerandomiseerde add-on studie bij 808 patiënten (99,9% blanke patiënten) bij de wie de bloeddruk nog niet onder controle was na 8 weken behandelen met de tweecomponentencombinatie van olmesartan medoxomil 40 mg plus amlodipine 10 mg, resulteerde een behandeling met olmesartan medoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide 40 mg/10mg/12,5 mg in een additionele daling van -1,8/-1,0 mmHg en een behandeling met olmesartan

medoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide 40 mg/10mg/25 mg in een statistisch significante daling van -3,6/-2,8 mmHg, gemeten bij de patiënt in zithouding.

Bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle is met een twee-componenten-therapie, zorgt een behandeling met olmesartan medoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide 40mg/10mg/25mg drie-componenten-combinatietherapie voor een statistisch significant groter percentage patiënten waarvan de bloeddruk de streefwaarden niet overschrijdt, in vergelijking tot een olmesartan medoxomil 40 mg plus amlodipine 10 mg twee-componenten-therapie (41,3% vs 24,2%); en een behandeling met olmesartan medoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide 40mg/10mg/12,5mg drie-componenten-combinatietherapie zorgt voor een groter percentage patiënten waarvan de bloeddruk de streefwaarden niet overschrijdt, in vergelijking tot een olmesartan medoxomil 40 mg plus amlodipine 10 mg twee-componenten-therapie (29,5% vs 24,2%).

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

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.

Niet-melanoom huidkanker:

Op basis van de beschikbare gegevens uit epidemiologisch onderzoek is een cumulatief dosisafhankelijk verband aangetoond tussen HCTZ en NMSC. Eén onderzoek omvatte een populatie met 71.533 gevallen van BCC en 8629 gevallen van PCC, die werden gematched met respectievelijk 1.430.833 en 172.462 populatiecontroles. Hoog HCTZ-gebruik (≥ 50.000 mg cumulatief) werd geassocieerd met een gecorrigeerde odds ratio (OR) van 1,29 (95% BI: 1,23-1,35) voor BCC en 3,98 (95% BI: 3,68-4,31) voor PCC. Een duidelijke cumulatieve dosisresponsrelatie werd waargenomen voor zowel BCC als PCC. Het andere onderzoek toonde een verband aan tussen lipkanker (PCC) en blootstelling aan HCTZ: 633 patiënten met lipkanker werden gematched met 63.067 populatiecontroles. Hiervoor werd een op risico gebaseerde steekproefstrategie gehanteerd. Een

cumulatieve dosisresponsrelatie werd aangetoond met een gecorrigeerde OR van 2,1 (95% BI: 1,7-2,6), toenemend naar OR 3,9 (3,0-4,9) voor hoog gebruik (~25.000 mg) en OR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis (~100.000 mg) (zie ook rubriek 4.4).

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

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

Na orale toediening van olmesartan medoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide filmomhulde tabletten worden bij normaal gezonde volwassenen de piekplasmaconcentraties van olmesartan, amlodipine en hydrochloorthiazide na respectievelijk ongeveer 1,5 tot 3 uur, 6 tot 8 uur en 1,5 tot 2 uur bereikt.

Er is geen verschil in de snelheid en de mate van absorptie van olmesartan medoxomil, amlodipine en hydrochloorthiazide uit de olmesartan medoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide combinatie tussen een duo-preparaat van olmesartan medoxomil met amlodipine en een mono-preparaat van hydrochloorthiazide of een duopreparaat van olmesartan medoxomil en hydrochloorthiazide met een mono-preparaat van amlodipine bij steeds dezelfde doseringen. Voedsel heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid van olmesartan medoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide filmomhulde tabletten.

Olmesartan medoxomil

Absorptie en distributie

Olmesartan medoxomil is een pro-drug. Het wordt snel door esterasen in de darmmucosa en in portaal bloed tijdens de absorptie uit het maagdarmkanaal omgezet in de farmacologisch actieve metabooliet olmesartan. Er is geen intact olmesartan medoxomil 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_{max}) van olmesartan wordt bereikt binnen 2 uur na orale dosering met olmesartan medoxomil en de olmesartan plasmaconcentraties 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 olmesartan medoxomil zowel met als zonder voedsel worden ingenomen.

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

Olmesartan heeft een sterke binding 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 olmesartan medoxomil 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 ^{14}C -gelabelled olmesartan medoxomil, werd 10 - 16% van de toegediende radioactiviteit in de urine uitgescheiden (de overgrote meerderheid binnen 24 uur na toediening van de dosis) en de rest in de faeces. 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 hepatobiliaire excretie (ca. 60%). Alle radioactiviteit werd geïdentificeerd als olmesartan. Geen andere significante metabooliet 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 gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).

De terminale eliminatiehalfwaardetijd varieerde tussen de 10 en 15 uur na meerdere orale doseringen. De steady state werd na 2-5 dagen toediening bereikt en er was geen verdere accumulatie na 14 dagen van herhaalde dosering. De renale klaring was circa 0,5 - 0,7 liter per uur en deze was dosisonafhankelijk.

Geneesmiddelinteracties

Colesevelam, galzuur afscheidende component:

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

Amlodipine

Absorptie en distributie

Na orale toediening van therapeutische doses wordt amlodipine goed geabsorbeerd met maximale bloedwaardes tussen 6-12 uur na inname. De 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 eenmaal daagse dosering.

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

Hydrochloorthiazide

Absorptie en distributie

De gemiddelde tijd om de maximale plasmaconcentratie van hydrochloorthiazide te bereiken bedraagt 1,5 tot 2 uur na orale inname van olmesartan medoxomil/hydrochloorthiazide combinatiepreparaat. Hydrochloorthiazide wordt in het plasma voor 68% gebonden aan eiwitten en het schijnbare verdelingsvolume is 0,83 – 1,14 l/kg.

Biotransformatie en eliminatie

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

Farmacokinetische eigenschappen bij speciale populaties

Pediatrische patiënten:

Het Europese Geneesmiddelen Bureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met de referentiegeneesmiddelen die olmesartan

medoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide bevatten in alle subgroepen van pediatrische patiënten met essentiële hypertensie.

Ouderen:

Bij hypertensieve patiënten nam de AUC van olmesartan in steady state toe met ca 35% bij ouderen (65-75 jaar) en met ca 44% bij hoogbejaarden (≥ 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 nodig tot wanneer de maximale plasmaconcentratie wordt bereikt is bij ouderen en jongeren 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).

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

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 rubriek 4.2 en 4.4). De farmacokinetiek van olmesartan medoxomil werd niet bestudeerd bij hemodialysepatiënten.

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.

De halfwaardetijd van hydrochloorthiazide is verlengd bij patiënten met nierinsufficiëntie.

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, patiënten met lichte en matige leverinsufficiëntie is respectievelijk 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_{max}-waarden bij patiënten met leverinsufficiëntie zijn vergelijkbaar met deze van de groep met gezonde personen. Olmesartan medoxomil is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

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

Leverinsufficiëntie beïnvloedt de farmacokinetiek van hydrochloorthiazide niet significant.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Olmesartan medoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide combinatie

Uit een toxiciteitsstudie met herhaalde dosissen bij ratten bleek dat de gecombineerde toediening van olmesartan medoxomil, amlodipine en hydrochloorthiazide de eerder gemelde en bestaande

toxiciteiten van de afzonderlijke middelen niet verhoogde, noch nieuwe toxiciteiten veroorzaakte, en er werden geen toxicologische synergistische effecten waargenomen.

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

Olmesartan medoxomil

Tijdens chronische toxiciteitstudies bij ratten en honden had olmesartan medoxomil een effect dat vergelijkbaar was met dat van andere AT1-receptorantagonisten en van ACE-remmers: toename van de concentratie van ureum en creatinine in het bloed, afname van het gewicht van het hart, afname van de parameters die met de rode bloedcellen samenhangen (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet), histologische tekenen van nierbeschadiging (regeneratieve laesies van het nierepithel, verdikking van de basaalmembraan, dilatatie van de tubuli). Deze bijwerkingen, die veroorzaakt worden door de farmacologische werking van olmesartan medoxomil, zijn ook opgetreden bij preklinische proeven met andere AT1 receptor antagonist en ACE-remmers en zij kunnen worden verminderd door gelijktijdige orale toediening van natriumchloride.

Zoals andere AT1-receptorantagonisten, verhoogde olmesartan medoxomil de incidentie van chromosoombreuken in celkweken in vitro, maar niet in vivo. De complete data van een uitgebreid genotoxiciteitsonderzoek suggereren dat het zeer onwaarschijnlijk is dat olmesartan genotoxiciteit zal laten zien bij klinisch gebruik.

Olmesartan medoxomil is niet carcinogeen bij ratten of transgene muizen.

Bij reproductief onderzoek bij ratten had olmesartan medoxomil geen invloed op de fertiliteit en was er geen bewijs voor enig teratogeen effect. Evenals bij andere angiotensine-II-antagonisten was de overleving van de jongen verminderd en werd dilatatie van het nierbekken waargenomen na blootstelling van de moederdieren tijdens de late zwangerschap en de borstvoeding. Bij konijnen was er geen indicatie van een foetotoxisch effect.

Amlodipine

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 doses tot 10 mg/kg/dag (ongeveer 8 keer* de maximale aanbevolen dosis bij de mens van 10 mg/dag op basis van mg/m²). In een ander onderzoek bij ratten, waarin mannelijke ratten gedurende 30 dagen werden behandeld met een dosis amlodipinebesilaat die vergelijkbaar is met de dosis bij de mens op een mg/kg basis, werd een afname van het follikel-stimulerend hormoon en van testosteron in plasma gevonden en ook verlaging van de spermadichtheid en van het aantal volledig ontwikkelde spermatiden en Sertoli-cellen.

Carcinogenese, mutagenese

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

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

* Gebaseerd op een patiëntengewicht van 50 kg.

Hydrochloorthiazide

Studies met hydrochloorthiazide toonden twijfelachtige aanwijzingen voor genotoxische en carcinogene effecten in experimentele modellen. De uitgebreide humane ervaring met hydrochloorthiazide heeft echter geen verband aangetoond tussen het gebruik en een verhoging in neoplasmata.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord 20 mg/5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern:

Povidon
Gepregelatiniseerd maïszetmeel
Microkristallijne cellulose
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Polyvinylalcohol (E1203)
Titaandioxide (E171)
Macrogol (E1521)
Talk (E553b)
Geel ijzeroxide (E172)
Zwart ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)

Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord 40 mg/5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern:

Povidon
Gepregelatiniseerd maïszetmeel
Microkristallijne cellulose
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Polyvinylalcohol (E1203)
Titaandioxide (E171)
Macrogol (E1521)
Talk (E553b)
Geel ijzeroxide (E172)

Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord 40 mg/5 mg/25 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern:

Povidon

Gepregelatiniseerd maïszetmeel
Microkristallijne cellulose
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Polyvinylalcohol (E1203)
Titaandioxide (E171)
Macrogol (E1521)
Talk (E553b)
Geel ijzeroxide (E172)

Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord 40 mg/10 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern:

Povidon
Gepregelatiniseerd maïszetmeel
Microkristallijne cellulose
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Polyvinylalcohol (E1203)
Titaandioxide (E171)
Macrogol (E1521)
Talk (E553b)
Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)

Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord 40 mg/10 mg/25 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern:

Povidon
Gepregelatiniseerd maïszetmeel
Microkristallijne cellulose
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Polyvinylalcohol (E1203)
Titaandioxide (E171)
Macrogol (E1521)
Talk (E553b)
Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

3 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium-aluminium blisterverpakkingen à 14, 28, 56 of 98 filmomhulde tabletten in een doosje.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

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

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

<i>Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord 20 mg/5 mg/12,5 mg</i>	RVG 124399
<i>Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord 40 mg/5 mg/12,5 mg</i>	RVG 124400
<i>Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord 40 mg/10 mg/12,5mg</i>	RVG 124401
<i>Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord 40 mg/5 mg/25 mg</i>	RVG 124402
<i>Olmesartan medoxomil/Amlodipine/HCT Accord 40 mg/10 mg/25 mg</i>	RVG 124403

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 mei 2020.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 5 juni 2020