


| | |
|--|---|
| Olmesartan medoxomil/Amlodipine Aurobindo 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, 40 mg/10 mg, filmomhulde tabletten RVG 124811, 124812, 124813 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2508 Pag. 1 van 25 |

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Aurobindo 20 mg/5 mg, filmomhulde tabletten:

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg olmesartan medoxomil en 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat).

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

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg olmesartan medoxomil en 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat).

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

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg olmesartan medoxomil en 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat).

Hulpstof(fen) met bekend effect: Lactose

Elke 20 mg/5 mg filmomhulde tablet bevat 3 mg lactose

Elke 40 mg/5 mg filmomhulde tablet bevat 6 mg lactose

Elke 40 mg/10 mg filmomhulde tablet bevat 6 mg lactose

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Aurobindo 20 mg/5 mg, filmomhulde tabletten:

Witte tot gebroken witte, ronde [diameter: 6,1 mm], biconvexe, filmomhulde tabletten, met de inscriptie 'K' aan de ene kant en '27' aan de andere kant.

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

Crèmekleurige, ronde [diameter: 8,1 mm], biconvexe, filmomhulde tabletten, met de inscriptie 'K' aan de ene kant en '28' aan de andere kant.


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

Witte tot gebroken witte, ronde [diameter: 8,1 mm], biconvexe, filmomhulde tabletten, met de inscriptie 'M' op de zijde met de breukstreep en '29' op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

| | |
|--|---|
| Olmesartan medoxomil/Amlodipine Aurobindo 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, 40 mg/10 mg, filmomhulde tabletten RVG 124811, 124812, 124813 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2508 Pag. 2 van 25 |

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dosering van Olmesartan medoxomil/Amlodipine Aurobindo is 1 tablet per dag.

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

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

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

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

Ten behoeve van gebruiksgemak kunnen patiënten die olmesartan medoxomil en amlodipine als aparte tabletten krijgen worden overgezet op Olmesartan medoxomil/Amlodipine Aurobindo -tabletten die dezelfde dosis van deze twee componenten bevatten.

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Aurobindo kan al of niet in combinatie met voedsel worden ingenomen.


Ouderen (65 jaar of ouder)

Het is in het algemeen niet nodig om de aanbevolen dosis aan te passen bij ouderen, maar het verhogen van de dosering moet met voorzichtigheid gebeuren (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Als het nodig is om de dagdosis op te voeren tot het maximum van 40 mg olmesartan medoxomil per dag, moet de bloeddruk nauwkeurig opgevolgd worden.

Nierinsufficiëntie

De maximale dosis van olmesartan medoxomil bij patiënten met een geringe tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van 20 – 60 ml/min) is eenmaal daags 20 mg, gezien de beperkte ervaring met hogere doseringen bij dergelijke patiënten. Het gebruik van olmesartan medoxomil en amlodipine bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <20 ml/min) wordt niet aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Bij patiënten met een matige nierinsufficiëntie wordt aanbevolen om regelmatig de concentraties van kalium en creatinine te controleren.

Leverinsufficiëntie

| | |
|--|---|
| Olmesartan medoxomil/Amlodipine Aurobindo 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, 40 mg/10 mg, filmomhulde tabletten RVG 124811, 124812, 124813 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2508 Pag. 3 van 25 |

Olmesartan medoxomil en amlodipine moet voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met geringe tot matige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Bij patiënten met een matige leverinsufficiëntie wordt aanbevolen te beginnen met eenmaal daags 10 mg olmesartan medoxomil en bedraagt de maximale dosis eenmaal daags 20 mg. Het wordt geadviseerd om bij patiënten met leverinsufficiëntie die reeds diuretica en/of andere antihypertensiva gebruiken de bloeddruk en de nierfunctie nauwkeurig in de gaten te houden. Er is geen ervaring met het gebruik van olmesartan medoxomil bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

De halfwaardetijd van amlodipine is, zoals geldt voor alle calciumantagonisten, verlengd bij patiënten met een verminderde leverfunctie, en er is geen aanbevolen dosering vastgesteld. Olmesartan medoxomil en amlodipine moet bij dergelijke patiënten daarom voorzichtig worden toegediend. De farmacokinetiek van amlodipine is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie. Bij patiënten met leverinsufficiëntie moet de amlodipinetherapie steeds met de laagste dosis opgestart worden en kan daarna de dosis langzaam verhoogd worden. Het gebruik van olmesartan medoxomil en amlodipine bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en de werkzaamheid van olmesartan medoxomil en amlodipine bij kinderen en adolescenten die jonger zijn dan 18 jaar zijn niet aangetoond. Er zijn hierover geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening:

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, voor derivaten van dihydropyridine of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Ernstige leverinsufficiëntie en galwegobstructie (zie rubriek 5.2).
- Het gelijktijdig gebruik van olmesartan medoxomil en amlodipine met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).


Omdat het amlodipine bevat, is olmesartan medoxomil en amlodipine ook gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- ernstige hypotensie
- shock (waaronder cardiogene shock)
- obstructie van het uitstroomkanaal van het linkerventrikel (bijv. ernstige aortastenose)
- hemodynamisch onstabiel hartfalen na acuut myocardinfarct

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met hypovolemie of een tekort aan natrium:

Symptomatische hypotensie kan ontstaan bij patiënten met een tekort aan circulerend volume en/of aan natrium ten gevolge van krachtige behandeling met diuretica, een zoutbeperkt dieet, diarree of overgeven, voornamelijk na toediening van de eerste dosis. Aanbevolen wordt deze situatie te corrigeren alvorens

| | |
|--|---|
| Olmesartan medoxomil/Amlodipine Aurobindo 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, 40 mg/10 mg, filmomhulde tabletten RVG 124811, 124812, 124813 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2508 Pag. 4 van 25 |

olmesartan medoxomil en amlodipine toe te dienen of om de patiënt bij het begin van de behandeling onder strikt medisch toezicht te houden.

Andere aandoeningen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem stimuleren:

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

Renovasculaire hypertensie:

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

Nierinsufficiëntie en niertransplantatie:

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

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


Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt 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 frequent worden gecontroleerd. ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden gebruikt door patiënten met diabetische nefropathie.

Intestinaal angio-oedeem

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

Leverinsufficiëntie:

Patiënten met leverinsufficiëntie hebben een verhoogde blootstelling aan amlodipine en olmesartan medoxomil (zie rubriek 5.2). De toediening van olmesartan medoxomil en amlodipine aan patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie moet voorzichtig plaatsvinden. Bij patiënten met een matige leverinsufficiëntie mag de dagdosis olmesartan medoxomil niet hoger zijn dan 20 mg (zie rubriek 4.2). Bij patiënten met een leverinsufficiëntie moet met de laagst mogelijke dosis amlodipine aangevangen worden. Voorzichtigheid is geboden zowel tijdens de aanvang van de therapie als bij verhogen van de dosis.

| | |
|--|---|
| Olmesartan medoxomil/Amlodipine Aurobindo 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, 40 mg/10 mg, filmomhulde tabletten RVG 124811, 124812, 124813 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2508 Pag. 5 van 25 |

Gebruik van olmesartan medoxomil en amlodipine bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Hyperkaliëmie:

Zoals met andere angiotensine II-receptorantagonisten en ACE-remmers kan tijdens de behandeling hyperkaliëmie ontstaan, vooral in geval van nierinsufficiëntie en/of hartfalen (zie rubriek 4.5).

Aanbevolen wordt de concentratie van kalium in het serum bij patiënten met een verhoogd risico goed te monitoren.

Gelijktijdig gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica, zoutvervangers die kalium bevatten en andere geneesmiddelen die kunnen leiden tot een toename van de kaliumconcentratie (heparine etc.), dient met de nodige voorzichtigheid te gebeuren en de kaliumconcentratie dient frequent gecontroleerd te worden.

Lithium:

Zoals bij andere angiotensine II-receptorantagonisten wordt het gelijktijdige gebruik van olmesartan medoxomil en amlodipine en lithium niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

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

Vanwege het amlodipinebestanddeel van Olmesartan medoxomil/Amlodipine Aurobindo is, net zoals met alle andere vaatverwijdende middelen, bijzondere voorzichtigheid geboden bij patiënten met een stenose van de aorta- of de mitralisklep of obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

Primair aldosteronisme:

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


Hartfalen:

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

Patiënten met hartfalen moeten met de nodige voorzichtigheid behandeld worden. Tijdens een langdurig, placebogecontroleerd onderzoek naar het effect van amlodipine bij patiënten met ernstig hartfalen (NYHA-klasse III en IV) was de waargenomen frequentie van longoedeem, hoger in de amlodipinegroep dan in de placebogroep (zie rubriek 5.1). Calciumkanaalblockers, waaronder amlodipine, moeten met de nodige voorzichtigheid gegeven worden aan patiënten met congestief hartfalen, omdat ze het risico kunnen verhogen op latere cardiovasculaire aandoeningen en overlijden.

Spruwachtige 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 lokaal vertraagde overgevoeligheidsreactie. Een intestinale biopsie bij de getroffen patiënten toont vaak een villi atrofie aan. Indien een patiënt deze symptomen ontwikkelt tijdens een behandeling met olmesartan en wanneer er geen andere duidelijke etiologie aanwezig is, moet de olmesartantherapie onmiddellijk gestaakt worden en mag deze niet heropgestart worden. Indien de

| | |
|--|---|
| Olmesartan medoxomil/Amlodipine Aurobindo 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, 40 mg/10 mg, filmomhulde tabletten RVG 124811, 124812, 124813 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2508 Pag. 6 van 25 |

diarree niet verbetert tijdens de week die volgt op het stopzetten van de therapie, moet overwogen worden om een specialist te raadplegen (bijv. een gastro-enteroloog).

Etnische verschillen:

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

Ouderen:

Bij ouderen dient voorzichtigheid betracht te worden bij het verhogen van de dosering (zie rubriek 5.2).

Zwangerschap:

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

Overige:

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

Hulpstoffen:

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Aurobindo bevat lactose

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

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Aurobindo bevat natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie


Mogelijke interacties die samenhangen met de olmesartanmedoxomil-amlodipine-combinatie:

Hiermee dient rekening gehouden te worden bij gelijktijdig gebruik

Andere bloeddrukverlagende middelen:

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

Mogelijke interacties die samenhangen met de olmesartan medoxomil-component van Olmesartan medoxomil/Amlodipine Aurobindo:

| | |
|--|---|
| Olmesartan medoxomil/Amlodipine Aurobindo 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, 40 mg/10 mg, filmomhulde tabletten RVG 124811, 124812, 124813 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2508 Pag. 7 van 25 |

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

ACE-inhibitoren, angiotensin-II-receptorantagonisten of aliskiren

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

Geneesmiddelen die invloed hebben op de kaliumconcentratie:

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

Lithium:

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

Gelijktijdig gebruik waarbij extra aandacht is vereist:

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


Als angiotensine II-antagonisten samen met NSAID's worden toegediend kan een verzwakking van het bloeddrukverlagende effect optreden. Bovendien kan gelijktijdig gebruik van angiotensine II antagonist en NSAID's het risico op een verslechtering van de nierfunctie vergroten en leiden tot een toename van de kaliumconcentratie in het serum. Daarom wordt aanbevolen de nierfunctie bij het begin van een dergelijke gecombineerde therapie te controleren en te zorgen voor voldoende hydratatie van de patiënt.

Galzuurafscheidend middel colesevelam:

Gelijktijdige toediening van het galzuur afscheidende middel colesevelam hydrochloride vermindert de systemische blootstelling en piekplasmaconcentratie van olmesartan en het vermindert de t_{1/2}. De geneesmiddeleninteractie verminderde wanneer olmesartan medoxomil ten minste 4 uur voor colesevelam hydrochloride toegediend werd. Het moet overwogen worden om olmesartan medoxomil ten minste 4 uur voor colesevelam hydrochloride toe te dienen (zie rubriek 5.2).

Aanvullende informatie

Na een behandeling met een antacidum (aluminium-magnesium-hydroxide) werd een beperkte vermindering van de biologische beschikbaarheid van olmesartan waargenomen. Olmesartan medoxomil had geen significante invloed op de farmacokinetiek of de farmacodynamiek van warfarine of op de farmacokinetiek van

| | |
|--|---|
| Olmesartan medoxomil/Amlodipine Aurobindo 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, 40 mg/10 mg, filmomhulde tabletten RVG 124811, 124812, 124813 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2508 Pag. 8 van 25 |

digoxine. Gelijktijdige toediening van olmesartan medoxomil en pravastatine had bij gezonde personen geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van een van beide componenten.

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

Mogelijke interacties die samenhangen met de amlodipine-component van Olmesartan medoxomil/Amlodipine Aurobindo:

Effecten van andere geneesmiddelen op amlodipine

CYP3A4-remmers:

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

CYP3A4-inducerende stoffen:

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

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

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


Effecten van amlodipine op andere geneesmiddelen

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

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

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

Tacrolimus: er is een risico op verhoogde tacrolimus bloedspiegels wanneer het samen wordt toegediend met amlodipine. Om toxiciteit van tacrolimus te voorkomen, vereist de toediening van amlodipine aan een patiënt

| | |
|--|---|
| Olmesartan medoxomil/Amlodipine Aurobindo 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, 40 mg/10 mg, filmomhulde tabletten RVG 124811, 124812, 124813 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2508 Pag. 9 van 25 |

die behandeld wordt met tacrolimus opvolging van de tacrolimus bloedspiegels en aanpassing van de dosering van tacrolimus, indien nodig.

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

Ciclosporine: in een prospectieve studie bij niertransplantatiepatiënten, werd een gemiddelde stijging van 40% in de ciclosporine dalspiegels waargenomen bij gelijktijdig gebruik met amlodipine. De gelijktijdige toediening van olmesartan medoxomil en amlodipine met ciclosporine kan de blootstelling aan ciclosporine verhogen. De ciclosporine dalspiegels moeten regelmatig worden gecontroleerd bij gelijktijdig gebruik en de ciclosporinedosis dient indien nodig te worden verlaagd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap (zie rubriek 4.3):

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

Olmesartan medoxomil (een actief bestanddeel van Olmesartan medoxomil/Amlodipine Aurobindo)


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

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

Het is bekend dat blootstelling aan angiotensine II-antagonisten tijdens het tweede en derde trimester bij mensen foetotoxisch is (verslechtering van de nierfunctie, oligohydramnion, vertraging van de verbening van de schedel) en ook toxisch voor de neonat (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie), (zie rubriek 5.3). Als vanaf het tweede trimester blootstelling aan angiotensine II-antagonisten heeft plaatsgevonden wordt echografisch onderzoek van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Zuigelingen waarvan de moeder angiotensine II-antagonisten heeft genomen moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op het voorkomen van hypotensie, (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Amlodipine (een actief bestanddeel van Olmesartan medoxomil/Amlodipine Aurobindo)

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.

| | |
|--|---|
| Olmesartan medoxomil/Amlodipine Aurobindo 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, 40 mg/10 mg, filmomhulde tabletten |  |
| RVG 124811, 124812, 124813 | |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2508 Pag. 10 van 25 |

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

Borstvoeding

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

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

Olmesartan medoxomil en amlodipine wordt niet aanbevolen tijdens het borstvoeden en alternatieve behandelingen die een beter aangetoond veiligheidsprofiel tijdens borstvoeding hebben zijn te verkiezen, zeker tijdens het zogen van een pasgeborene of een te vroeg geboren kind.

Vruchtbaarheid

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

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

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Aurobindo kan geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen hebben. Duizeligheid, hoofdpijn, misselijkheid of vermoeidheid kunnen soms voorkomen bij patiënten die bloeddrukverlagende therapie krijgen, die het reactievermogen kan beïnvloeden. Vooral bij de start van de behandeling wordt voorzichtigheid aanbevolen.

4.8 Bijwerkingen

Tijdens de behandeling met olmesartan medoxomil en amlodipine werden perifeer oedeem (11,3%), hoofdpijn (5,3%) en duizeligheid (4,5%) het meest frequent gerapporteerd.

De bijwerkingen van olmesartan medoxomil en amlodipine die gerapporteerd werden in gecontroleerde klinische onderzoeken, post-registratie veiligheidsonderzoeken en spontane meldingen staan in onderstaande tabel vermeld, alsook de bijwerkingen voor elk van de componenten, olmesartan medoxomil en amlodipine, op basis van het bekende veiligheidsprofiel van deze stoffen.

De volgende terminologie wordt gehanteerd om de frequentie aan te geven waarmee bijwerkingen optreden. zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $<1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan niet worden vastgesteld op basis van de beschikbare gegevens)

| MedDRA systeem / orgaanklasse | Bijwerking | Frequentie | | |
|------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|------------|----------------------------|
| | | Olmesartan/Amlodipine combinatie | Olmesartan | Amlodipine |
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | leukocytopenie thrombocytopenie | | soms | zeer zelden zeer zelden |

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

RVG 124811, 124812, 124813



Module 1 Administrative information and prescribing information

1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken

Rev.nr. 2508

Pag. 11 van 25

| | | | | |
|---|---|--------|-------------|--|
| Immuunsysteem-aandoeningen | allergische reactie/ overgevoeligheid voor het geneesmiddel | zelden | | |
| | anafylactische reactie | | soms | |
| Voedings- en stofwisselings- stoornissen | hyperglykemie | | | zeer zelden |
| | hyperkaliëmie | soms | zelden | |
| | hypertriglyceridemie | | vaak | |
| | hyperurikemie | | vaak | |
| Psychische stoornissen | verwardheid | | | zelden |
| | depressie | | | soms |
| | slapeloosheid | | | soms |
| | prikkelbaarheid | | | soms |
| | verminderd libido | soms | | |
| | stemmingswisselingen (inclusief angst) | | | soms |
| Zenuwstelsel- aandoeningen | duizeligheid | vaak | vaak | vaak |
| | dysgeusie | | | soms |
| | hoofdpijn | vaak | vaak | vaak (vooral bij aanvang van de therapie) |
| | hypertonie | | | zeer zelden |
| | hypesthesie | soms | | soms |
| | lethargie | soms | | |
| | paresthesie | soms | | soms |
| | perifere neuropathie | | | zeer zelden |
| | houdingsafhankelijke duizeligheid | soms | | |
| | slaapstoornissen | | | soms |
| | slaperigheid | | | vaak |
| | syncope | zelden | | soms |
| | tremor | | | soms |
| extrapyramidale aandoeningen | | | niet bekend | |
| Oogaandoeningen | gezichtsstoornis (inclusief diplopie) | | | vaak |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen | tinnitus | | | soms |
| | vertigo | soms | soms | |
| Hartaandoeningen | angina pectoris | | soms | Soms (incl. verergeren van angina pectoris) |
| | aritmie (incl. bradycardie, ventriculaire tachycardie en atriumfibrillatie) | | | soms |
| | myocardinfarct | | | zeer zelden |
| | palpataties | soms | | vaak |
| | tachycardie | soms | | |
| Bloedvataandoeningen | hypotensie | soms | zelden | soms |

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

RVG 124811, 124812, 124813



Module 1 Administrative information and prescribing information

1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken

Rev.nr. 2508

Pag. 12 van 25

| | | | | |
|--|---|--------|-------------|--|
| | orthostatische hypotensie | soms | | |
| | blozen | zelden | | vaak |
| | vasculitis | | | zeer zelden |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas-, en mediastinum-aandoeningen | bronchitis | | vaak | |
| | hoesten | soms | vaak | soms |
| | dyspneu | soms | | vaak |
| | faryngitis | | vaak | |
| | rhinitis | | vaak | soms |
| Maagdarmstelsel-aandoeningen | buikpijn | | vaak | vaak |
| | veranderingen in de stoelgang (waaronder diarree en obstipatie) | | | vaak |
| | obstipatie | soms | | |
| | diarree | soms | vaak | |
| | droge mond | soms | | soms |
| | dyspepsie | soms | vaak | vaak |
| | gastritis | | | zeer zelden |
| | gastro-enteritis | | vaak | |
| | tandvlees hyperplasie | | | zeer zelden |
| | misselijkheid | soms | vaak | vaak |
| | pancreatitis | | | zeer zelden |
| | pijn in de bovenbuik | soms | | |
| | overgeven | soms | soms | soms |
| | spruwachtige enteropathie (zie rubriek 4.4) | | | zeer zelden |
| Intestinaal angio-oedeem | | | zelden | |
| Lever- en galaandoeningen | verhoogde leverenzymen | | vaak | zeer zelden (vaak samenhangend met cholestase) |
| | hepatitis | | | zeer zelden |
| | geelzucht | | | zeer zelden |
| | Auto-immuunhepatitis* | | niet bekend | |
| Huid- en onderhuid-aandoeningen | alopecia | | | soms |
| | angioneurotisch oedeem | | zelden | zeer zelden |
| | allergisch dermatitis | | soms | |
| | erythema multiforme | | | zeer zelden |
| | exantheem | | soms | soms |
| | exfoliatieve dermatitis | | | zeer zelden |
| | hyperhydrosis | | | soms |
| | fotosensitiviteit | | | zeer zelden |
| | pruritus | | soms | soms |
| | purpura | | | soms |
| | Quincke oedeem | | | zeer zelden |
| | huiduitslag | soms | soms | soms |
| huidontkleuring | | | soms | |
| Stevens-Johnson syndroom | | | zeer zelden | |

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

RVG 124811, 124812, 124813




Module 1 Administrative information and prescribing information

1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken

Rev.nr. 2508

Pag. 13 van 25

| | | | | |
|--|--|--------|--------|-------------|
| | toxische epidermale necrolyse | | | niet bekend |
| | urticaria | zelden | soms | soms |
| Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen | gezwollen enkels | | | vaak |
| | artralgie | | | soms |
| | artritis | | vaak | |
| | rugpijn | soms | vaak | soms |
| | spierspasmen | soms | zelden | vaak |
| | myalgie | | soms | soms |
| | pijn in de extremiteiten | soms | | |
| | skeletpijn | | vaak | |
| Nier- en urineweg-aandoeningen | acuut nierfalen | | zelden | |
| | haematurie | | vaak | |
| | vaker plassen | | | soms |
| | problemen bij het plassen | | | soms |
| | nycturie | | | soms |
| | pollakisurie | soms | | |
| | nierinsufficiëntie | | zelden | |
| | urineweginfectie | | vaak | |
| Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen | erectiestoornissen/ impotentie | soms | | soms |
| | gynaecomastie | | | soms |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | asthenie | soms | soms | vaak |
| | pijn op de borst | | vaak | soms |
| | oedeem van het gelaat | zelden | soms | |
| | vermoeidheid | vaak | vaak | vaak |
| | griepachtige symptomen | | vaak | |
| | lethargie | | zelden | |
| | malaise | | soms | soms |
| | oedeem | vaak | | zeer vaak |
| | pijn | | vaak | soms |
| | perifeer oedeem | vaak | vaak | |
| | pitting oedeem | vaak | | |
| Onderzoeken | toegenomen creatinine-concentratie in het bloed | soms | zelden | |
| | toegenomen creatinefosfokinase-concentratie in het bloed | | vaak | |
| | afgenomen kalium-concentratie in het bloed | soms | | |
| | toegenomen ureum-concentratie in het bloed | | vaak | |
| | toegenomen urinezuur-concentratie in het bloed | soms | | |
| | toegenomen concentratie van gammaglutamyltransferase | soms | | |
| | gewichtsafname | | | soms |
| | gewichtstoename | | | soms |

| | |
|--|---|
| Olmesartan medoxomil/Amlodipine Aurobindo 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, 40 mg/10 mg, filmomhulde tabletten RVG 124811, 124812, 124813 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2508 Pag. 14 van 25 |

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

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Verschijnselen:

Er is geen ervaring met overdosering met olmesartan medoxomil en amlodipine. De meest waarschijnlijke effecten van overdosering met olmesartan medoxomil zijn hypotensie en tachycardie. Bradycardie zou kunnen voorkomen ten gevolge van parasymphatische (vagus) stimulatie. Verwacht mag worden dat overdosering met 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.

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

Behandeling:


Als het middel recent werd ingenomen, moet een maagspoeling overwogen worden. Bij gezonde personen werd aangetoond dat het toedienen van geactiveerde kool, direct of 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 en amlodipine vereist actieve ondersteuning van het cardiovasculaire systeem, waaronder een nauwkeurige controle van de hart- en de longfunctie, het hoog leggen van de ledematen en aandacht voor het circulerende volume en de urineproductie. Een vasoconstrictor kan helpen de vaattonus en de bloeddruk te herstellen, mits er geen contra-indicatie voor het gebruik daarvan bestaat. Intraveneuze toediening van calciumgluconaat zou kunnen helpen bij het omkeren van de effecten van de calciumkanaalblokkering.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

| | |
|--|---|
| Olmesartan medoxomil/Amlodipine Aurobindo 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, 40 mg/10 mg, filmomhulde tabletten RVG 124811, 124812, 124813 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2508 Pag. 15 van 25 |

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

Werkingsmechanisme

Olmesartan medoxomil en amlodipine is een combinatie van een angiotensine II-receptorantagonist, olmesartan medoxomil, en een calciumkanaalblokker, amlodipinebesilaat. De combinatie van deze actieve bestanddelen heeft een additief bloeddrukverlagend effect, waardoor de bloeddruk sterker daalt dan bij gebruik van een van de componenten afzonderlijk.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Olmesartan medoxomil en amlodipine

Tijdens een 8 weken durend, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd factorieel onderzoek bij 1940 patiënten (71% Kaukasisch en 29% niet-Kaukasisch) leidde een behandeling met olmesartan medoxomil en amlodipine in alle combinaties van doseringen tot een significant sterkere daling van de diastolische en de systolische bloeddruk dan een behandeling met een van de componenten als monotherapie. De gemiddelde daling van de systolische/diastolische bloeddruk was afhankelijk van de dosering: -24/-14 mmHg (20 mg/5 mg combinatie), -25/-16 mmHg (40 mg/5 mg combinatie) en -30/-19 mmHg (40 mg/10 mg combinatie).

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

De percentages van de patiënten die de vooropgestelde bloeddrukwaarden haalden (<140/90 mmHg voor niet diabetici en < 130/80 mmHg voor diabetici) waren respectievelijk 42,5%, 51,0% en 49,1% voor Olmesartan medoxomil en amlodipine 20mg/5mg, 40mg/5mg en 40mg/10mg.


Het grootste deel van het bloeddrukverlagende effect van olmesartan medoxomil en amlodipine werd in de meeste gevallen tijdens de eerste 2 weken van de behandeling bereikt.

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

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

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

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

| | |
|--|---|
| Olmesartan medoxomil/Amlodipine Aurobindo 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, 40 mg/10 mg, filmomhulde tabletten RVG 124811, 124812, 124813 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2508 Pag. 16 van 25 |

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

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

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

De drie uitgevoerde onderzoeken bevestigden dat het bloeddrukverlagende effect van eenmaal per dag olmesartan medoxomil en amlodipine blijft bestaan gedurende het interval van 24 uur tussen de doses, met een dal-piek-ratio van 71 tot 82% voor de systolische en de diastolische respons, en met een 24 uur aanhoudend effect, zoals aangetoond door middel van ambulante bloeddrukmeting.


Het bloeddrukverlagende effect van olmesartan medoxomil en amlodipine was steeds vergelijkbaar, ongeacht de leeftijd en het geslacht van de patiënten, en was vergelijkbaar bij patiënten met en zonder diabetes. Tijdens twee open-label, niet-gerandomiseerde verlengingsonderzoeken is aangetoond dat het effect van olmesartan medoxomil en amlodipine 40 mg/5 mg bij 49-67% van de patiënten na een jaar nog steeds aanwezig was.

Olmesartan medoxomil (een actief bestanddeel van Olmesartan medoxomil/Amlodipine Aurobindo)

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

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

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

| | |
|--|---|
| Olmesartan medoxomil/Amlodipine Aurobindo 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, 40 mg/10 mg, filmomhulde tabletten RVG 124811, 124812, 124813 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2508 Pag. 17 van 25 |

Bij een voortgezette behandeling wordt de maximale daling van de bloeddruk 8 weken na de aanvang bereikt. Een belangrijk deel van het bloeddrukverlagende effect treedt al na 2 weken behandelen op. De invloed van olmesartan medoxomil op de mortaliteit en de morbiditeit is nog niet bekend.

Het “Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention” (ROADMAP) onderzoek bij 4447 patiënten met type 2 diabetes, normo-albuminurie en ten minste één additionele cardiovasculaire risicofactor, onderzocht of een behandeling met olmesartan het ontstaan van microalbuminurie kon vertragen. Gedurende de mediane opvolgingsperiode van 3,2 jaar, kregen de patiënten ofwel olmesartan of placebo samen met andere antihypertensiva, met uitzondering van ACE remmers en ARB’s.

Voor het primaire eindpunt, toonde het onderzoek een significante vermindering van het risico aan 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 voorvallen voor bij 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 met de placebobehandeling (15 patiënten (0,7%) vs. 3 patiënten (0,1%)), ondanks vergelijkbare percentages voor niet-fatale beroerte (14 patiënten (0,6%) vs. 8 patiënten (0,4%)), niet-fataal myocardinfarct (17 patiënten (0,8%) vs. 26 patiënten (1,2%)) en niet-cardiovasculaire mortaliteit (11 patiënten (0,5%) vs. 12 patiënten (0,5%)). De algehele mortaliteit met olmesartan was numeriek verhoogd (26 patiënten (1,2%) vs. 15 patiënten (0,7%)), wat vooral het gevolg was van het hogere aantal fatale cardiovasculaire voorvallen.

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

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

Amlodipine (een actief bestanddeel van Olmesartan medoxomil/Amlodipine Aurobindo)

De amlodipinecomponent van Olmesartan medoxomil/Amlodipine Aurobindo is een calciumkanaalblokker die de transmembraneuze instroom van calciumionen door de potentiaal-afhankelijke type L-kanalen naar de hartspier en het gladde spierweefsel remt. Experimentele gegevens wijzen erop dat amlodipine zich bindt aan zowel dihydropyridine- als aan non- dihydropyridine-bindingsplaatsen. Amlodipine is relatief bloedvatspecifiek, met een sterker effect op gladde spiercellen in bloedvaten dan op hartspiercellen. De bloeddrukverlagende werking van amlodipine is het rechtstreekse gevolg van een relaxerend effect op gladde spiercellen in arteriewanden, waardoor de perifere weerstand afneemt en dus de bloeddruk daalt.

| | |
|--|---|
| Olmesartan medoxomil/Amlodipine Aurobindo 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, 40 mg/10 mg, filmomhulde tabletten RVG 124811, 124812, 124813 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2508 Pag. 18 van 25 |

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


Na toediening van therapeutische doses aan patiënten met hypertensie geeft amlodipine een effectieve verlaging 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 onderzoeken met inspanningstests bij patiënten met hartfalen in NYHA-klasse II-IV, bleek amlodipine geen klinische verslechtering te veroorzaken, zoals bleek uit meting van de inspanningstolerantie, de ejectionfraction van het linker ventrikel en uit beoordeling van de klinische klachten en verschijnselen.

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

In een lange-termijn placebogecontroleerd vervolgonderzoek (PRAISE-2) met amlodipine bij patiënten met hartinsufficiëntie van NYHA klasse III/IV zonder klinische symptomen of objectieve waarnemingen wijzend op een onderliggende ischemie en behandeld met stabiele doseringen van ACE-inhibitoren, digitalis en diuretica, had amlodipine geen effect op de totale of cardiovasculaire mortaliteit. In deze zelfde populatie werd amlodipine in verband gebracht met een toegenomen aantal meldingen van longoedeem, hoewel er in vergelijking met placebo geen significant verschil werd waargenomen in de incidentie van verergering van hartinsufficiëntie.

Behandeling om een hartinfarct te voorkomen onderzoek (ALLHAT). Een gerandomiseerd dubbelblind morbiditeit-mortaliteitsonderzoek, genaamd de „Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)”, werd uitgevoerd om relatief nieuwe behandelingsmethoden te vergelijken: amlodipine 2,5-10 mg/d (calciumkanaalblokker) of lisinopril 10-40 mg/d (ACE-remmer) als eerstelijns therapie met een behandeling met een thiazidediureticum, chloorthalidon 12,5-25 mg/d bij lichte tot matige hypertensie. In totaal werden 33.357 hypertensieve patiënten van 55 jaar of ouder gerandomiseerd en voor een periode van gemiddeld 4,9 jaar gevolgd. De patiënten hadden tenminste één additionele risicofactor voor een coronaire hartaandoening (CHD), waaronder: eerder doorgemaakt myocardinfarct of beroerte (> 6 maanden voor deelname aan het onderzoek) of een andere gedocumenteerde atherosclerotische cardiovasculaire aandoening (CVD) (51,5%), type 2 diabetes (36,1%), HDL-C < 35 mg/dL (11,6%), linkerventrikelhypertrofie vastgesteld door middel van een electrocardiogram of echocardiografie (20,9%), het roken van sigaretten (21,9%). Het primaire eindpunt was samengesteld uit fataal CHD of niet-fataal myocardinfarct. Er was geen significant verschil in het primaire eindpunt tussen de amlodipinetherapie en de chloorthalidontherapie: RR 0,98 95% BI (0,90-1,07) p=0,65. Van de secundaire eindpunten, was de incidentie van hartfalen (component van een samengesteld gecombineerd cardiovasculair eindpunt) significant hoger in de amlodipinegroep dan in de chloorthalidongroep (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% BI [1,25-1,52] p<0,001). Er was echter geen significant verschil in de algehele mortaliteit tussen de amlodipinetherapie en de chloorthalidontherapie (RR 0,96 95% BI [0,89-1,02] p=0,20).

| | |
|--|---|
| Olmesartan medoxomil/Amlodipine Aurobindo 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, 40 mg/10 mg, filmomhulde tabletten RVG 124811, 124812, 124813 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2508 Pag. 19 van 25 |

Overige informatie:

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

ONTARGET was een onderzoek bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eindorgaanschade. VA NEPHRON D was een onderzoek bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie. In deze onderzoeken werd geen significant gunstig 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 gebruikt bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een onderzoek dat 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. Het onderzoek werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten. Cardiovasculair overlijden en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep en bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) werden vaker in de aliskirengroep gerapporteerd dan in de placebogroep.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen


Olmesartan medoxomil en amlodipine

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

Olmesartan medoxomil (actief bestanddeel van Olmesartan medoxomil/Amlodipine Aurobindo)

Absorptie en distributie

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

| | |
|--|---|
| Olmesartan medoxomil/Amlodipine Aurobindo 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, 40 mg/10 mg, filmomhulde tabletten RVG 124811, 124812, 124813 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2508 Pag. 20 van 25 |

De gemiddelde piekplasmaconcentratie (C_{max}) van olmesartan wordt bereikt binnen 2 uur na orale inname van olmesartan medoxomil. De olmesartan plasmaconcentraties stijgen ongeveer lineair bij toenemende enkelvoudige orale doseringen tot ongeveer 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 geslachtsgerelateerde verschillen in de farmacokinetiek van olmesartan waargenomen.

Olmesartan bindt sterk aan de plasmaproteïnen (99,7%), maar het potentieel voor klinisch significante eiwitbinding-verdringingsinteracties tussen olmesartan en andere gelijktijdig toegediende, sterk eiwitgebonden geneesmiddelen is laag (wat bevestigd wordt door het ontbreken van een klinisch significante interactie tussen olmesartan medoxomil en warfarine). De binding van olmesartan aan bloedcellen is te verwaarlozen. Het gemiddelde verdelingsvolume na intraveneuze dosering is laag (16-29 liter).

Biotransformatie en eliminatie

De totale plasmaklaring was gewoonlijk 1,3 l/uur (CV, 19%) en was relatief langzaam vergeleken met de hepatische bloedstroom (ca. 90 l/uur). Na een enkele orale dosering ^{14}C -gemerkt 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 feces. Op basis van de systemische beschikbaarheid van 25,6% kan worden berekend dat geabsorbeerd olmesartan geklaard wordt door zowel excretie via de nieren (ca. 40%) als hepato-biliaire excretie (ca. 60%). Alle radioactiviteit werd geïdentificeerd als olmesartan. Geen andere significante metaboliet werd gevonden. De enterohepatische kringloop van olmesartan is minimaal.

Omdat een groot deel van olmesartan via de galwegen wordt uitgescheiden, is de toepassing ervan bij patiënten met een galwegobstructie gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

De terminale eliminatiehalfwaardetijd van olmesartan varieert tussen de 10 en 15 uur na herhaalde orale toediening. De steady state wordt na de eerste paar toedieningen bereikt en er is geen verdere accumulatie na 14 dagen van herhaald doseren. De renale klaring is ongeveer 0,5-0,7 l/uur en deze is dosisafhankelijk.

Geneesmiddeleninteracties

Galzuurafscheidende middel colesevelam:


Gelijktijdige toediening van 40 mg olmesartan medoxomil en 3750 mg colesevelam hydrochloride aan gezonde personen resulteerde in 28% reductie van de C_{max} en tot 39% reductie van de AUC van olmesartan. Het effect was minder uitgesproken, 4% en 15% reductie van de C_{max} en AUC respectievelijk, wanneer olmesartan medoxomil 4 uur eerder toegediend werd dan colesevelam hydrochloride. De eliminatiehalfwaardetijd van olmesartan werd gereduceerd met 50 – 52% onafhankelijk of dit tegelijk met of 4 uur voor colesevelamhydrochloride werd ingenomen (zie rubriek 4.5).

Amlodipine (een actief bestanddeel van Olmesartan medoxomil/Amlodipine Aurobindo)

Absorptie en distributie:

Na orale toediening van therapeutische doses wordt amlodipine goed geabsorbeerd met maximale bloedwaarden tussen 6-12 uur na inname. De geschatte absolute biologische beschikbaarheid ligt tussen 64% en 80%.

Het distributievolume van amlodipine is ongeveer 21 l/kg. Uit in vitro-studies blijkt dat ongeveer 97,5% van de circulerende amlodipine aan plasma-eiwitten gebonden is. De biologische beschikbaarheid van amlodipine wordt niet beïnvloed door de gelijktijdige inname van voedsel.

| | |
|--|---|
| Olmesartan medoxomil/Amlodipine Aurobindo 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, 40 mg/10 mg, filmomhulde tabletten RVG 124811, 124812, 124813 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2508 Pag. 21 van 25 |

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.

Olmesartan medoxomil en amlodipine (actieve bestanddelen van Olmesartan medoxomil/Amlodipine Aurobindo)

Speciale patiëntengroepen

Pediatrische patiënten (jonger dan 18 jaar):

Er zijn geen gegevens over de farmacokinetiek bij pediatrische patiënten.

Ouderen (65 jaar en ouder):

Onder hypertensieve patiënten is de AUC van olmesartan in steady state verhoogd met ca. 35% bij ouderen (65-75 jaar) en met ca. 44% bij hoogbejaarde mensen (≥ 75 jaar), in vergelijking met de jongere leeftijdsgroep (zie rubriek 4.2). Dit is waarschijnlijk deels te wijten aan de doorgaans verminderde werking van de nieren bij deze patiëntgroep. Het aanbevolen doseringsschema voor oudere mensen is echter hetzelfde, maar een verhoging van de dosering moet voorzichtig gebeuren.

De tijd nodig tot de maximale plasmaconcentratie wordt bereikt is bij oudere en jongere mensen vergelijkbaar. Bij ouderen is de klaring van amlodipine meestal afgenomen, wat resulteert in een toename van de AUC en de eliminatiehalfwaardetijd. Een toename van de AUC en van de eliminatiehalfwaardetijd bij patiënten met congestief hartfalen waren zoals verwacht voor de onderzochte leeftijdsgroep (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie:


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

Amlodipine wordt uitgebreid gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten. Van de toegediende stof wordt 10% onveranderd uitgescheiden met de urine. Veranderingen in de concentratie van amlodipine in het plasma hangen niet samen met de ernst van de nierinsufficiëntie. Bij dergelijke patiënten mag amlodipine in de normale dosering worden toegediend. Amlodipine kan niet worden verwijderd door middel van dialyse.

Leverinsufficiëntie:

Na een enkelvoudige orale toediening waren de AUC-waarden van olmesartan respectievelijk 6% en 65% hoger bij patiënten met lichte en matige leverinsufficiëntie in vergelijking met gezonde personen uit de controlegroep. Het ongebonden deel van olmesartan 2 uur na inname bij gezonde personen, patiënten met een lichte leverinsufficiëntie en patiënten met matige leverinsufficiëntie was resp. 0,26%, 0,34% en 0,41%. Na herhaalde toediening waren de gemiddelde AUC-waarden van olmesartan 65% hoger bij patiënten met matige leverinsufficiëntie in vergelijking met gezonde personen uit de controlegroep. De gemiddelde C_{max} -waarden voor olmesartan bij de patiënten met leverinsufficiëntie en gezonde personen waren gelijk.

Olmesartan medoxomil is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2, 4.4).

| | |
|--|---|
| Olmesartan medoxomil/Amlodipine Aurobindo 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, 40 mg/10 mg, filmomhulde tabletten RVG 124811, 124812, 124813 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2508 Pag. 22 van 25 |

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gezien het non-klinische toxiciteitsprofiel van beide bestanddelen wordt er geen exacerbatie van de toxiciteit van de combinatie verwacht, aangezien elke stof een ander doelorgaan heeft, d.w.z. de nieren voor olmesartan medoxomil en het hart voor amlodipine.

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


Olmesartan medoxomil (actief bestanddeel van Olmesartan medoxomil/Amlodipine Aurobindo)

In chronisch toxiciteitsonderzoek bij ratten en honden vertoonde olmesartan medoxomil soortgelijke effecten als andere AT₁ receptor antagonist en ACE-remmers: toename van ureum (BUN, Blood Urea Nitrogen) en creatinine; vermindering van het hartgewicht; reductie van de rode bloedcel parameters (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet); histologische indicaties van nierbeschadiging (regeneratieve laesies van het nierepithel, verdikking van het basaalmembraan, tubulaire dilatatie). Deze bijwerkingen, die veroorzaakt worden door de farmacologische werking van olmesartan medoxomil, zijn ook opgetreden in preklinische onderzoeken met andere AT₁ receptorantagonisten en ACE-remmers en zij kunnen worden verminderd door gelijktijdige orale toediening van natriumchloride. In beide diersoorten werd een toename van de plasma-renineactiviteit van renine en een hypertrofie/hyperplasie van de juxtaglomerulaire cellen in de nier waargenomen. Deze veranderingen, die een kenmerkend effect van de klasse van de ACE-remmers en van andere antagonist van de AT₁-receptoren zijn, lijken niet klinisch relevant te zijn.

Net als bij andere AT₁ receptorantagonisten blijkt olmesartan medoxomil de incidentie van chromosomale breuken in *in vitro* celculturen te doen toenemen. Er werden geen relevante effecten waargenomen in diverse *in vivo* onderzoeken met zeer hoge orale doseringen tot 2000 mg/kg olmesartan medoxomil. De complete data van een uitgebreid genotoxiciteitsonderzoek suggereren dat het zeer onwaarschijnlijk is dat olmesartan genotoxic effecten zal hebben in geval van klinisch gebruik.

Olmesartan medoxomil was niet carcinogeen, noch bij ratten in een 2 jaar durend onderzoek, noch bij muizen in twee 6 maanden durende carcinogeniciteitsonderzoeken bij transgene muizen.

In een voortplantingsonderzoek bij ratten had olmesartan medoxomil geen invloed op de fertiliteit en was er geen bewijs voor enig teratogeen effect. Net als bij andere angiotensine-II-antagonisten geldt dat de overleving van nageslacht verminderde na blootstelling aan olmesartan medoxomil en dat nierbakkendilatatie werd

| | |
|--|---|
| Olmesartan medoxomil/Amlodipine Aurobindo 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, 40 mg/10 mg, filmomhulde tabletten RVG 124811, 124812, 124813 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2508 Pag. 23 van 25 |

waargenomen na blootstelling van de moederdieren in late fasen van zwangerschap en bij borstvoeding. Net als bij andere antihypertensiva het geval is, werd aangetoond dat olmesartan medoxomil toxischer is voor zwangere konijnen dan voor zwangere ratten, maar er was geen indicatie van enig foetotoxisch effect.

Amlodipine (actief bestanddeel van Olmesartan medoxomil/Amlodipine Aurobindo)

Reproductieve toxicologie

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

Verminderde vruchtbaarheid

Er was geen sprake van een effect op de vruchtbaarheid van ratten die waren behandeld met amlodipine (mannetjes gedurende 64 dagen en vrouwtjes gedurende 14 dagen voorafgaand aan het paren) bij doses tot 10 mg amlodipine/kg/dag (ongeveer 8 keer* de maximale aanbevolen dosis bij de mens van 10 mg/dag op basis van mg/m²). In een ander onderzoek bij ratten, waarin mannelijke ratten gedurende 30 dagen werden behandeld met een dosis amlodipinebesilaat die vergelijkbaar is met de dosis bij de mens op een mg/kg basis, werd een afname van het follikelstimulerend hormoon en van testosteron in het plasma gevonden en ook verlagingen van de spermadichtheid en van het aantal volledig ontwikkelde spermatiden en Sertoli-cellen.

Carcinogenese, mutagenese

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

*Op basis van een patiëntgewicht van 50 kg

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS


6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Cellulose, microkristallijn (graad 101 & graad 102)
Zetmeel, voorverstijfseld (mais)
Croscarmellose natrium
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Lactose
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Gedeeltelijk gehydrolyseerde polyvinylalcohol
Titaniumdioxide (E171)
Talk
Macrogol 4000

| | |
|---|---|
| <p>Olmesartan medoxomil/Amlodipine Aurobindo 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, 40 mg/10 mg, filmomhulde tabletten</p> <p>RVG 124811, 124812, 124813</p> |  AUROBINDO |
| <p>Module 1 Administrative information and prescribing information</p> | |
| <p>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</p> | <p>Rev.nr. 2508 Pag. 24 van 25</p> |

Geel ijzeroxide (E172) (alleen voor 40mg/5 mg)
Rood ijzeroxide (E172) (alleen voor 40mg/5 mg)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Aurobindo filmomhulde tabletten zijn beschikbaar in een doorzichtige PVC/PVdC-aluminiumfolie blisterverpakking.

Verpakkingsgroottes:

14, 28, 30, 56, 90 en 98 filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgroottes in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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


Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Aurobindo 20 mg/5 mg, filmomhulde tabletten is ingeschreven in het register onder RVG 124811

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Aurobindo 40 mg/5 mg, filmomhulde tabletten is ingeschreven in het register onder RVG 124812

Olmesartan medoxomil/Amlodipine Aurobindo 40 mg/10 mg, filmomhulde tabletten is ingeschreven in het register onder RVG 124813

| | |
|---|---|
| <p>Olmесartan medoxomil/Amlodipine Aurobindo 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, 40 mg/10 mg, filmomhulde tabletten</p> <p>RVG 124811, 124812, 124813</p> |  <p>AUROBINDO</p> |
| <p>Module 1 Administrative information and prescribing information</p> | |
| <p>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</p> | <p>Rev.nr. 2508 Pag. 25 van 25</p> |

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 juli 2021.

Datum van laatste verlenging: 8 april 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 20 augustus 2025