Forzaten

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Forzaten 20 mg/5 mg filmomhulde tabletten
Forzaten 40 mg/5 mg filmomhulde tabletten
Forzaten 40 mg/10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Forzaten 20 mg/5 mg filmomhulde tabletten:
Witte, ronde, filmomhulde tabletten van 6 mm met aan één zijde de inscriptie C73.

Forzaten 40 mg/5 mg filmomhulde tabletten:
Crèmekleurige, ronde, filmomhulde tabletten van 8 mm met aan één zijde de inscriptie C75.

Forzaten 40 mg/10 mg filmomhulde tabletten:
Bruinrode, ronde, filmomhulde tabletten van 8 mm met aan één zijde de inscriptie C77.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen
De aanbevolen dosis van Forzaten is 1 tablet per dag.

Forzaten 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.

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

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

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

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

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

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

Nierfunctiestoornissen
De maximale dosis van olmesartan medoxomil bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring van 20 – 60 ml/min) is 20 mg eenmaal daags, gezien de beperkte ervaringen met hogere doseringen bij dergelijke patiënten. Het gebruik van Forzaten bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring <20 ml/min) wordt niet aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).
Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis wordt aanbevolen om de concentratie van kalium en creatinine op te volgen.

Leverfunctiestoornissen
Forzaten moet voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornissen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).
Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis wordt aanbevolen te beginnen met 10 mg olmesartan medoxomil per dag en de maximale dosis mag 20 mg eenmaal per dag niet overschrijden. Geadviseerd wordt om bij patiënten met leverfunctiestoornissen die reeds diuretica en/of andere antihypertensiva gebruiken de bloeddruk en de nierfunctie nauwkeurig op te volgen. Er is geen ervaring met het gebruik van olmesartan medoxomil bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen.

De halfwaardetijd van amlodipine is, zoals geldt voor alle calciumantagonisten, verlengd bij patiënten met een gestoorde leverfunctie en de aanbevolen dosering is niet vastgesteld. Forzaten moet bij dergelijke patiënten daarom voorzichtig worden toegediend. De farmacokinetiek van amlodipine werd niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. Bij patiënten met een gestoorde leverfunctie moet de therapie steeds met de laagste dosis amlodipine opgestart worden en kan daarna de dosis langzaam verhoogd worden. Gebruik van Forzaten bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en de werkzaamheid van Forzaten bij kinderen en adolescenten die jonger zijn dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening:
De tablet moet worden doorgeslikt met een voldoende hoeveelheid vloeistof (bv. een glas water). De 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 Forzaten met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Omdat Forzaten ook amlodipine bevat, is het gecontraïndiceerd bij patiënten met:

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met hypovolemie of natriumdepletie:
Symptomatische hypotensie kan ontstaan bij patiënten met een tekort aan circulerend volume en/of aan natrium ten gevolge van een doorgedreven diurese met diuretica, een zoutbeperkt dieet, diarree of overgeven, voornamelijk na toediening van de eerste dosis. Aanbevolen wordt deze situatie te corrigeren alvorens Forzaten 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 (bv. patiënten met ernstige decompensatio cordis of een onderliggende nieraandoening, zoals een nierarteriestenose) is een behandeling met andere geneesmiddelen die invloed hebben op dit systeem, zoals angiotensine II-receptorantagonisten, in verband gebracht met acute hypotensie, azotemie, oligurie of - zelden - acuut nierfalen.

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

Nierfunctiestoornissen en niertransplantatie:
Als Forzaten wordt gebruikt bij patiënten met een verminderde nierfunctie wordt aanbevolen om periodiek de serumconcentratie van kalium en creatinine te controleren. Het gebruik van Forzaten wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 20 ml/min) (zie rubrieken 4.2 en 5.2). Er is geen ervaring met het gebruik van Forzaten 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 regelmatig worden gecontroleerd.
ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

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

Hyperkaliëmie:
Evenals met andere angiotensine II-receptorantagonisten en ACE-remmers kan tijdens de behandeling hyperkaliëmie ontstaan, vooral in geval van nierfunctiestoornissen en/of hartfalen (zie rubriek 4.5).
Aanbevolen wordt de concentratie van kalium in het serum bij patiënten met een verhoogd risico goed op te volgen.
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 mits regelmatige controle van de kaliumspiegels.

Lithium:
Zoals bij andere angiotensine II-receptorantagonisten wordt het gelijktijdig gebruik van Forzaten en lithium niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

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

een stenose van de aorta- of de mitralisklep of obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

Primair aldosteronisme:
Patiënten met primair aldosteronisme zullen in de regel niet reageren op antihypertensieve geneesmiddelen die werken via remming van het renine-angiotensinesysteem. Het gebruik van Forzaten 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 een 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 placebogecontroleerde langetermijnstudie naar het effect van amlodipine bij patiënten met ernstig hartfalen (NYHA-klasse III en IV) was de waargenomen incidentie van longoedeem hoger in de amlodipine groep dan in de placebo groep (zie rubriek 5.1). Calciumkanaalblokkers, amlodipine inbegrepen, 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 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 onwikkelt tijdens een behandeling met olmesartan, en wanneer er geen andere evidente etiologieën aanwezig zijn, moet de behandeling met olmesartan onmiddellijk stopgezet worden en mag ze niet heropgestart worden. Indien de diarree niet verbetert gedurende de week na stopzetting moet overwogen worden om raad te vragen aan een specialist (bv. een gastro-enteroloog).

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

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

Ouderen:
Verhoging van de dosis bij ouderen dient met voorzichtigheid te gebeuren (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 gebruikt kan worden tijdens de zwangerschap, tenzij het van essentieel belang is dat de behandeling met angiotensine II-antagonisten wordt voortgezet. Als een zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met angiotensine II-antagonisten onmiddellijk worden gestaakt en er dient zo nodig met een alternatieve behandeling te worden begonnen (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

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

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dwz. in wezen 'natrium-vrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Mogelijke interacties die samenhangen met de Forzaten-combinatie:
Hiermee dient rekening gehouden te worden bij gelijktijdig gebruik

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

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

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

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

Geneesmiddelen die invloed hebben op de kaliumconcentratie:
Gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangers die kalium bevatten of andere geneesmiddelen die kunnen leiden tot een toename van de kaliumconcentratie in het serum (bv. 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 Forzaten worden voorgeschreven, wordt aanbevolen de concentratie van kalium in het serum op te volgen.

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

Gelijktijdig gebruik waarbij extra aandacht is vereist

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

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

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

Olmesartan medoxomil had geen significante invloed op de farmacokinetiek of de farmacodynamiek van warfarine of op de farmacokinetiek van digoxine. Gelijktijdige toediening van olmesartan medoxomil en pravastatine had bij gezonde vrijwilligers 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.

<u>Mogelijke interacties die samenhangen met de amlodipine-component van Forzaten:</u>

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 erythromycine of clarithromycine, verapamil of diltiazem) kan de blootstelling aan amlodipine significant verhogen. De klinische vertaling van deze farmacokinetische fluctuaties kan meer uitgesproken zijn bij ouderen. Er bestaat een verhoogd risico op hypotensie. Nauwgezette observatie van de patiënten wordt aanbevolen en dosisaanpassing kan dus nodig zijn.

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

Toediening van amlodipine met grapefruit (pompelmoes) of grapefruitsap (pompelmoessap) wordt niet aanbevolen omdat bij sommige patiënten de biologische beschikbaarheid hierdoor kan toenemen, wat het bloeddrukverlagend 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 op hyperkaliëmie wordt aanbevolen om de gelijktijdige toediening van calciumkanaalblokkers zoals amlodipine te vermijden bij patiënten die vatbaar zijn voor maligne hyperthermie en bij de behandeling van maligne hyperthermie.

Effecten van amlodipine op andere geneesmiddelen

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

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

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

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

Mechanistisch doelwit van rapamycine (mTOR) remmers: mTOR-remmers zoals sirolimus, temsirolimus en everolimus zijn CYP3A-substraten. Amlodipine is een zwakke CYP3A-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% van de ciclosporine dalspiegels waargenomen bij gelijktijdig gebruik met amlodipine. De gelijktijdige toediening van Forzaten met ciclosporine kan de blootstelling aan ciclosporine verhogen. Opvolging van de ciclosporine dalspiegels is noodzakelijk bij gelijktijdig gebruik en ciclosporine dosisverlaging dient te gebeuren, indien nodig.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap (zie rubriek 4.3):

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

Olmesartan medoxomil (een werkzame stof van Forzaten)

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

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

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

Amlodipine (een werkzame stof van Forzaten)

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

Op basis hiervan wordt het gebruik van Forzaten 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 met de melk van zogende ratten. Het is echter niet bekend of olmesartan in moedermelk terechtkomt.
Amlodipine wordt uitgescheiden in moedermelk. Het percentage van de maternale dosis dat wordt ontvangen door de zuigeling werd geschat met een interkwartielafstand van 3-7%, met een maximum van 15%. Niet bekend is welk effect amlodipine op zuigelingen heeft. Tijdens de borstvoeding wordt Forzaten niet aanbevolen en alternatieve behandelingen die een beter aangetoond veiligheidsprofiel hebben zijn te verkiezen, zeker tijdens het zogen van een pasgeborene of een te vroeg geboren kind.

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Forzaten:

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

De bijwerkingen met Forzaten die gerapporteerd werden in klinische studies, post-registratie veiligheidsonderzoeken en bij spontane meldingen staan in onderstaande tabel vermeld, alsook de bijwerkingen voor elk van de componenten, olmesartan medoxomil en amlodipine, op basis van hun gekend veiligheidsprofiel.

De volgende terminologie wordt gehanteerd om de frequentie aan te geven waarmee bijwerkingen optreden:
Zeer vaak (≥ 1/10)
Vaak (≥ 1/100 tot <1/10)
Soms (≥ 1/1.000 tot <1/100)
Zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000)
Zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan niet worden vastgesteld op basis van de beschikbare gegevens)

MedDRA systeem / orgaanklassen	Bijwerking	Frequentie		
		Olmesartan/ Amlodipine combinatie	Olmesartan	Amlodipine
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Leucocytopenie			zeer zelden
	Thrombocytopenie		soms	zeer zelden
Immuunsysteem- aandoeningen	Allergische reactie /Overgevoeligheid voor het geneesmiddel	zelden		zeer zelden
	Anafylactische reactie		soms	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperglycemie			zeer zelden
	Hyperkaliëmie	soms	zelden	
	Hypertriglyceridemie		vaak	
	Hyperuricemie		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
	Hypo-esthesie	soms		soms
	Lethargie	soms		
	Paresthesie	soms		soms
	Perifere neuropathie			zeer zelden
	Houdingsafhankelijke duizeligheid	soms		
	Slaapstoornissen			soms
	Slaperigheid			vaak
	Syncope	zelden		soms
	Tremor			soms
	Extrapyramidale aandoening			niet bekend

Oogaandoeningen	Visuele stoornis (inclusief diplopie)			soms
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
	Palpitaties	soms		vaak
	Tachycardie	soms		
Bloedvataandoeningen	Hypotensie	soms	zelden	soms
	Orthostatische hypotensie	soms		
	Flushing	zelden		vaak
	Vasculitis			zeer zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas-, en mediastinum- aandoeningen	Bronchitis		vaak	
	Hoesten	soms	vaak	soms
	Dyspneu	soms		vaak
	Faryngitis		vaak	
	Rhinitis		vaak	soms

Maagdarmstelsel- aandoeningen	Abdominale pijn		vaak	vaak
	Veranderde intestinale gewoontes (waaronder diarree en obstipatie)			vaak
	Obstipatie	soms		
	Diarree	soms	vaak	
	Droge mond	soms		soms
	Dyspepsie	soms	vaak	soms
	Gastritis			zeer zelden
	Gastro-enteritis		vaak	
	Gingivahyperplasie			zeer zelden
	Misselijkheid	soms	vaak	vaak
	Pancreatitis			zeer zelden
	Pijn in de bovenbuik	soms		
	Overgeven	soms	soms	soms
	Intestinaal angio-oedeem		zelden	
	“Sprue-like” enteropathie (zie rubriek 4.4)		zeer zelden	

Lever- en galaandoeningen	Verhoogde leverenzymes		vaak	zeer zelden (vaak met cholestasis)
	Hepatitis			zeer zelden
	Geelzucht			zeer zelden
	Auto-immuunhepatitis		niet bekend	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia			soms
	Angioneurotisch oedeem		zelden	zeer zelden
	Allergische dermatitis		soms	
	Erythema multiforme			zeer zelden
	Exantheem		soms	soms
	Exfoliatieve dermatitis			zeer zelden
	Hyperhydrosis			soms
	Fotosensibiliteit			zeer zelden
	Pruritus		soms	soms
	Purpura			soms
	Quincke oedeem			zeer zelden
	Rash	soms	soms	soms
	Huidontkleuring			soms
	Stevens-Johnson syndroom			zeer zelden
	Toxische epidermale necrolyse			niet bekend
	Urticaria	zelden	soms	soms
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	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 urinewegaandoeningen	Acuut nierfalen		zelden	
	Hematurie		vaak	
	Vaker plassen			soms
	Problemen bij het plassen			soms
	Nocturie			soms
	Pollakisurie	soms		
	Nierinsufficiëntie		zelden	
	Urineweginfectie		vaak	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Erectiestoornissen / impotentie	soms		soms
	Gynaecomastie			soms
Algemene aandoeningen en Toedieningsplaatsstoornissen	Asthenia	soms	soms	vaak
	Borstpijn		vaak	soms
	Oedeem van het gelaat	zelden	soms	
	Vermoeidheid	vaak	vaak	vaak
	Griep-achtige sympthomen		vaak	
	Lethargie		zelden	
	Malaise		soms	soms
	Oedeem	vaak		zeer vaak
	Pijn		vaak	soms
	Perifeer oedeem	vaak	vaak	
	Pitting oedeem	vaak		
Onderzoeken	Toename van de creatinine-concentratie in het bloed	soms	zelden	
	Toename van de creatine-fosfokinase concentratie in het bloed		vaak	
	Afname van de kalium concentratie in het bloed	soms		
	Toename van de ureum-concentratie in het bloed		vaak	
	Toename van de urinezuur concentratie in het bloed	soms		
	Toename van de concentratie van gamma glutamyl transferase	soms		
	Gewichtsafname			soms
	Gewichtstoename			soms

* Na het in de handel brengen zijn gevallen gemeld van auto-immuunhepatitis met een latentie van

enkele maanden tot jaren, die reversibel waren na de stopzetting van olmesartan.

Enkele gevallen van rhabdomyolyse werden gemeld tijdens het gebruik van angiotensine II-receptorblokkers. Enkele 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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxemburg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Website: www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Overdosering

Symptomen:
Er is geen ervaring met overdosering van Forzaten. Hypotensie en tachycardie zijn de meest waarschijnlijke effecten van overdosering van olmesartan medoxomil. Bradycardie zou kunnen voorkomen ten gevolge van parasympathische (vagus) stimulatie. Verwacht mag worden dat overdosering van amlodipine leidt tot overmatige perifere vasodilatatie met duidelijke hypotensie en mogelijk reflextachycardie. Een uitgesproken 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 vochtoverbelasting) om de perfusie en het hartminuutvolume op peil te houden, kunnen precipiterende factoren zijn.

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

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: angiotensine II-antagonisten en calciumantagonisten
ATC-code C09DB02.

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Forzaten
Tijdens een 8 weken durend, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd factorieel onderzoek bij 1940 patiënten (71% Kaukasisch en 29% niet-Kaukasisch) leidde een behandeling met Forzaten 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 in 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).

Forzaten 40 mg/5 mg reduceerde de systolische/diastolische bloeddruk in rust met een bijkomende 2,5/1,7 mmHg t.o.v. Forzaten 20 mg/5 mg. Forzaten 40 mg/10 mg reduceerde de systolische/diastolische bloeddruk in rust met een bijkomende 4,7/3,5 mmHg t.o.v. Forzaten 40 mg/5 mg. De verhouding van de patiënten die de vooropgestelde bloeddrukwaarden haalden (<140/90 mmHg voor niet diabetici en < 130/80 mmHg voor diabetici) waren respectievelijk 42,5%, 51,0% en 49,1% voor Forzaten 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, 40 mg/10 mg. Het grootste deel van het bloeddrukverlagende effect van Forzaten 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 gebracht, na 8 weken behandeling met 20 mg olmesartan medoxomil in monotherapie.
Bij de patiënten die verder werden behandeld met uitsluitend 20 mg olmesartan medoxomil daalde de systolische/diastolische bloeddruk in een periode van 8 weken met -10,6/-7,8 mmHg. Toevoeging van 5 mg amlodipine gedurende 8 weken leidde tot een daling van de systolische/diastolische bloeddruk met
-16,2/-10,6 mmHg (p=0,0006).
Het percentage patiënten bij wie de beoogde bloeddruk werd verkregen (<140/90 mmHg voor patiënten zonder diabetes en <130/80 voor patiënten met diabetes) was 44,5% voor de 20 mg/5 mg combinatie, vergeleken met 28,5% voor 20 mg olmesartan medoxomil.

Tijdens een volgend onderzoek werd nagegaan wat het effect was van de toevoeging van olmesartan medoxomil in verschillende doseringen bij de behandeling van Kaukasische patiënten van wie de bloeddruk niet goed onder controle kon worden gekregen door gedurende 8 weken 5 mg amlodipine in monotherapie te geven.
Bij de patiënten die verder werden behandeld met uitsluitend 5 mg amlodipine daalde de systolische/diastolische bloeddruk in een periode van 8 weken met -9,9/-5,7 mmHg. Toevoeging van 20 mg olmesartan medoxomil leidde tot een daling van de systolische/diastolische bloeddruk met -15,3/-9,3 mmHg, en toevoeging van 40 mg olmesartan medoxomil leidde tot een daling van de systolische/diastolische bloeddruk van -16,7/-9,5 mmHg (p<0,0001).
Het percentage patiënten bij wie de beoogde bloeddruk werd verkregen (<140/90 mmHg voor patiënten zonder diabetes en <130/80 voor patiënten met diabetes) was 29,9 % voor de patiënten die werden doorbehandeld met uitsluitend 5 mg amlodipine, 53,5% voor Forzaten 20 mg/5 mg en 50,5% voor Forzaten 40 mg/5 mg.

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

De drie uitgevoerde onderzoeken bevestigen dat het bloeddrukverlagend effect van één Forzaten per dag blijft bestaan gedurende het interval van 24 uur tussen de doses, met een dal-piekratio van 71 tot 82% voor de systolische en de diastolische respons, en met een 24 uur aanhoudend effect, zoals aangetoond door middel van ambulante bloeddrukmeting.

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

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

Olmesartan medoxomil (werkzame stof van Forzaten)

De olmesartan medoxomil-component van Forzaten 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 de binding aan de AT1-receptor in weefsels zoals het gladde spierweefsel in vaatwanden en de bijnieren blokkeert. De werking van olmesartan is onafhankelijk van de bron of de wijze van synthese van angiotensine II. Het selectieve antagonisme van de angiotensine II- (AT1) receptoren door olmesartan leidt tot een toename van de concentratie van renine in het plasma en van de concentraties van angiotensine I en II, alsmede tot enige afname van de concentratie van aldosteron in het plasma.

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

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

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

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

De “Randomised OImesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention” (ROADMAP) studie bij 4.447 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 mediaan opvolgingsperiode van 3,2 jaar, kregen de patiënten ofwel olmesartan of placebo samen met andere antihypertensiva, behalve ACE-remmers of angiotensine II-receptorantagonisten.

Voor het primair eindpunt, kon de studie een significant risicovermindering aantonen wat betreft de tijd tot het ontstaan van microalbuminurie ten voordele van olmesartan. Na correctie voor de bloeddrukverschillen, was deze vermindering echter niet langer statistisch significant. 8,2% (178 op 2160) van de patiënten in de olmesartan groep en 9,8% (210 op 2139) in de placebo-groep ontwikkelden microalbuminurie.

Wat de secundaire eindpunten betreft, kwamen cardiovasculaire aandoeningen voor in 96 patiënten (4,3%) met olmesartan en in 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%)), dit ondanks vergelijkbare ratio’s 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.

De “Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial” (ORIENT) studie onderzocht het effect van olmesartan op renale en cardiovasculaire eindpunten bij 577 gerandomiseerde Japanse en Chinese type 2 diabetespatiënten met manifeste

nefropathie. Tijdens een mediaan opvolgingsperiode van 3,1 jaar, kregen patiënten ofwel olmesartan ofwel placebo samen met andere antihypertensiva waaronder ACE-remmers.

Het primair samengesteld eindpunt (tijd tot de eerste verdubbeling van serumcreatinine, eindstadium nierziekte/nierfalen, overlijden door alle oorzaken) trad op bij 116 patiënten in de olmesartan groep (41,1%) en 129 patiënten in de placebogroep (45,4%) (HR 0,97 (95% CI 0,75 to 1,24); p=0,791). Het secundair samengesteld cardiovasculair eindpunt trad op bij 40 met olmesartan behandelde patiënten (14,2%) en 53 met placebo behandelde patiënten (18,7%). Dit samengesteld cardiovasculair eindpunt omvatte cardiovasculair overlijden bij respectievelijk 10 (3,5%) patiënten die olmesartan kregen versus 3 (1,1%) patiënten die een placebo kregen, algemene mortaliteit 19 (6,7%) versus 20 (7,0%), niet-fatale stroke 8 (2,8%) versus 11 (3,9%) en niet-fataal myocardinfarct 3 (1,1%) versus 7 (2,5%).

Amlodipine (werkzame stof van Forzaten)

De amlodipine-component van Forzaten is een calciumantagonist die de transmembraneuze instroom van calciumionen door de potentiaal-afhankelijke type L-kanalen naar de hartspier en het gladde spierweefsel remt. Experimenteel onderzoek wijst erop dat amlodipine zich bindt aan zowel dihydropyridine- als aan non-dihydropyridine-bindingsplaatsen. Amlodipine is relatief bloedvatspecifiek, met een sterker effect op gladde spiercellen in bloedvaten dan op hartspiercellen. De bloeddrukverlagende werking van amlodipine is het rechtstreeks gevolg van een relaxerend effect op gladde spiercellen in de arteriewand, waardoor de perifere weerstand afneemt en dus de bloeddruk daalt.

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

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

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

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

In een langetermijn, placebo-gecontroleerd follow-uponderzoek (PRAISE 2) met amlodipine bij patiënten met NYHA III en IV hartfalen zonder klinische symptomen of objectieve gegevens die een onderliggend ischaemisch ziekte zouden kunnen suggereren, behandeld met een stabiele dosis ACE-remmers, digitalis en diuretica, had amlodipine geen effect op het totale noch op de 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 toegenomen hartinsufficiëntie.

Behandeling om een hartinfarct te voorkomen (ALLHAT studie):
De gerandomiseerde dubbel-blinde morbi-mortaliteit studie „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 (calciumantagonist) of lisinopril 10-40 mg/d (ACE-remmer) als eerstelijnstherapie tegenover een behandeling met een thiazide-diureticum, chloortalidon 12,5-25 mg/d in milde tot matige hypertensie." In totaal werden 33.357 hypertensieve patiënten van 55 jaar of ouder gerandomiseerd en gedurende een gemiddelde periode van 4,9 jaar opgevolgd. De patiënten hadden ten minste één additionele risicofactor voor een coronaire hartaandoening (CHD), waaronder: antecedent van myocardinfarct of beroerte (> 6 maanden voor deelname aan de studie) of een andere aangetoond atherosclerotische cardiovasculaire aandoening (CVD) (51,5%), type 2 diabetes (36,1%), HDL-C < 35 mg/dL (11,6%), linkerventrikelhypertrophie vastgesteld door elektrocardiogram of echocardiographie (20,9%), actief sigaretten rokend (21,9%).
Het primair eindpunt was een composiet van fataal CHD of niet-fataal myocardinfarct. Er was geen significant verschil in het primair eindpunt tussen de amlodipine-therapie en de chloortalidon-therapie: RR 0,98 95% CI (0,90-1,07) p=0,65. Tussen de secundaire eindpunten, was de incidentie van hartfalen (component van een composiet gecombineerd cardiovasculair eindpunt) significant hoger in de amlodipine groep dan in de chloortalidon groep (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0.001). Er was echter geen significant verschil in de globale mortaliteit tussen de amlodipine-therapie en de chloortalidon-therapie (RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0,20).

Overige informatie:

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

ONTARGET was een studie 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 waargenomen 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 relevante ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Forzaten

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

Olmesartan medoxomil (werkzame stof van Forzaten)

Absorptie en distributie:
Olmesartan medoxomil is een prodrug. Het wordt snel omgezet in olmesartan, zijn farmacologisch actieve metaboliet, door esterases in het slijmvlies van de darm en in de portale bloedsomloop tijdens absorptie vanuit het maagdarmkanaal. In plasma of excreta is nooit intact olmesartan medoxomil of delen van olmesartan met intacte zijketens aangetroffen. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van een tablet olmesartan is 25,6%.

De gemiddelde maximale plasmaconcentratie (Cmax) van olmesartan wordt ongeveer 2 uur na orale inname van olmesartan medoxomil bereikt, en de plasmaconcentraties van olmesartan nemen ongeveer lineair toe met de toename van enkele doseringen tot ongeveer 80 mg.

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

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

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

Biotransformatie en eliminatie:
De totale plasmaklaring van olmesartan was typisch 1,3 l/u (CV, 19%) en verliep relatief langzaam in vergelijking met de bloedstroom door de lever (ca. 90 l/u). Na orale toediening van een enkele dosis met 14C gelabelde olmesartan medoxomil werd 10-16% van het toegediende radioactieve materiaal met de urine uitgescheiden (het grootste deel binnen 24 uur na toediening), terwijl het overige radioactieve materiaal met de faeces werd uitgescheiden.
Uitgaande van de systemische beschikbaarheid van 25,6% kan worden berekend dat geabsorbeerd olmesartan zowel via de nieren (voor ca. 40%) als via de lever en de galwegen (voor ca. 60%) wordt uitgescheiden. Al het verzamelde radioactieve materiaal werd geïdentificeerd als olmesartan. Er werden geen andere belangrijke metabolieten aangetroffen. De enterohepatische cyclus van olmesartan is minimaal. Aangezien een groot deel van de olmesartan wordt uitgescheiden via de galwegen is het gebruik van dit middel bij patiënten met een galwegobstructie gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
De terminale eliminatie-halfwaardetijd van olmesartan ligt tussen de 10 en 15 uur na toediening van meerdere doses per os. Na de eerste paar doses wordt een steady state bereikt en na 14 dagen van herhaalde toediening is geen verdere accumulatie aantoonbaar. De renale klaring bedraagt ongeveer 0,5-0,7 l/uur en is onafhankelijk van de dosis.

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

Amlodipine (werkzame stof van Forzaten)

Absorptie en distributie:
Na orale toediening van therapeutische doses wordt amlodipine goed geabsorbeerd met maximale bloedwaardes tussen 6-12 uur na inname. De geschatte absolute biologische beschikbaarheid ligt tussen 64% en 80%. Het distributievolume van amlodipine is ongeveer 21 L/kg. Uit in vitro-studies blijkt dat ongeveer 97,5% van de circulerende amlodipine aan plasma-eiwitten gebonden is.
De biologische beschikbaarheid van amlodipine wordt niet beïnvloed door de gelijktijdige inname van voedsel.

Biotransformatie 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 (werkzame stoffen van Forzaten)

Speciale patiëntengroepen

- Pediatrische populatie (jonger dan 18 jaar):

Er zijn geen gegevens over de farmacokinetiek bij pediatrische patiënten.

- Ouderen (65 jaar of meer):

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

De tijd nodig om de maximale plasmaconcentratie van amlodipine te bereiken is bij oudere en jongere mensen vergelijkbaar. Bij oudere mensen bestaat de neiging tot een afname van de klaring van amlodipine, wat resulteert in een toename van de AUC en de eliminatiehalfwaardetijd. Een

stijging in de AUC en van de eliminatiehalfwaardetijd bij patiënten met congestief hartlijden waren zoals verwacht voor de onderzochte leeftijdsgroep (zie rubriek 4.4).

- Nierfunctiestoornissen:

Bij patiënten met een gestoorde nierfunctie nam de olmesartan AUC tijdens de steady state toe met respectievelijk 62%, 82% en 179% in geval van lichte, matige en ernstige nierfunctiestoornissen, in vergelijking met gezonde controlepersonen (zie rubrieken 4.2, 4.4).
Amlodipine wordt op grote schaal gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten. Van de toegediende stof wordt 10% onveranderd uitgescheiden met de urine. Veranderingen in de concentratie van amlodipine in het plasma hangen niet samen met de ernst van de nierfunctiestoornis. Bij dergelijke patiënten mag amlodipine in de normale dosering worden toegediend. Amlodipine is niet dialyseerbaar.

- Leverfunctiestoornissen:

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

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

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Tijdens een 3 maanden durend onderzoek bij ratten naar de toxiciteit van herhaalde orale toediening van olmesartan medoxomil/amlodipine in combinatie, werden volgende veranderingen waargenomen: afname van de parameters die met het aantal rode bloedcellen samenhangen en veranderingen in de nieren die geïnduceerd zouden kunnen zijn door de olmesartan medoxomil-component; veranderingen in de darmen (lumendilatatie en verdikking van de diffuse mucosa in het ileum en het colon), de bijnieren (hypertrofie van de glomerulaire corticale cellen en vacuolen vorming van de gebundelde 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 (werkzame stof van Forzaten)

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

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

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

Amlodipine (werkzame stof van Forzaten)

Reproductieve toxicologie:
Reproductie-onderzoeken bij ratten en muizen met doseringen van circa 50 keer de maximale aanbevolen dosering voor de mens op basis van mg/kg, toonden een verlengde zwangerschapsduur, een langere bevallingsduur en een verminderde overleving van de jongen.

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 (8 keer* de maximale aanbevolen dosis bij de mens van 10 mg/dag op basis van mg/m^2). In een ander onderzoek bij ratten, waarin mannelijke ratten gedurende 30 dagen werden behandeld met een dosis amlodipine besilaat 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 het 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 toe te dienen van 0,5, 1,25 en 2,5 mg/kg/dag vertoonden geen aanwijzingen van carcinogeniciteit. De hoogste dosis (voor muizen vergelijkbaar met, en voor ratten tweemaal* de maximale aanbevolen klinische dosis van 10 mg op basis van mg/m^2) lag voor muizen, maar niet voor ratten, dicht bij de maximaal getolereerde dosis.
Onderzoeken naar de mutageniciteit vertoonden noch op gen-, noch op chromosoomniveau geneesmiddelgerelateerde effecten.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:
Gepregelatiniseerd maïszetmeel
Microkristallijne cellulose
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Natriumcroscarmellose
Magnesiumstearaat

Omhulling:
Polyvinylalcohol
Macrogol 3350
Talk
Titaniumdioxide (E171)
IJzer (III)-oxide geel (E172) (alleen in Forzaten 40 mg/ 5 mg en 40 mg/10 mg filmomhulde tabletten)
IJzer (III)-oxide rood (E172) (alleen in Forzaten 40 mg/10 mg filmomhulde tabletten)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

OPA / Aluminium / PVC / Aluminium blisterverpakking.
Verpakkingsgrootten:
14, 28, 30, 56, 90, 98, 10 x 28 en 10 x 30 filmomhulde tabletten in blisterverpakkingen.
10 x 1, 50 x 1 en 500 x 1 filmomhulde tabletten in geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611 Luxembourg
Luxembourg

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

België
Forzaten 20 mg/5 mg filmomhulde tabletten : BE325455
Forzaten 40 mg/5 mg filmomhulde tabletten : BE325464
Forzaten 40 mg/10 mg filmomhulde tabletten : BE325473

Luxemburg
Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen

- Forzaten 20 mg/5 mg filmomhulde tabletten : 2008120007
- Forzaten 40 mg/5 mg filmomhulde tabletten : 2008120008
- Forzaten 40 mg/10 mg filmomhulde tabletten : 2008120009

Nationale nummers:

- Forzaten 20 mg/5 mg filmomhulde tabletten – 14 tabletten: 0497188
- Forzaten 20 mg/5 mg filmomhulde tabletten – 28 tabletten: 0497191
- Forzaten 20 mg/5 mg filmomhulde tabletten – 56 tabletten: 0497207
- Forzaten 20 mg/5 mg filmomhulde tabletten – 98 tabletten: 0497211
- Forzaten 20 mg/5 mg filmomhulde tabletten – 50 tabletten UD: 0497224

- Forzaten 40 mg/5 mg filmomhulde tabletten – 14 tabletten: 0497238
- Forzaten 40 mg/5 mg filmomhulde tabletten – 28 tabletten: 0497241
- Forzaten 40 mg/5 mg filmomhulde tabletten – 56 tabletten: 0497255
- Forzaten 40 mg/5 mg filmomhulde tabletten – 98 tabletten: 0497269
- Forzaten 40 mg/5 mg filmomhulde tabletten – 50 tabletten UD: 0497272

- Forzaten 40 mg/10 mg filmomhulde tabletten – 14 tabletten: 0497286
- Forzaten 40 mg/10 mg filmomhulde tabletten – 28 tabletten: 0497305
- Forzaten 40 mg/10 mg filmomhulde tabletten – 56 tabletten: 0497319
- Forzaten 40 mg/10 mg filmomhulde tabletten – 98 tabletten: 0497322
- Forzaten 40 mg/10 mg filmomhulde tabletten – 50 tabletten UD: 0497336

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13/10/2008
Datum van laatste verlenging: 12/07/2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

10/2025

Datum van goedkeuring van de tekst: 02/2026