

## Samenvatting van de productkenmerken

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Olmesartan Sandoz 10 mg filmomhulde tabletten

Olmesartan Sandoz 20 mg filmomhulde tabletten

Olmesartan Sandoz 40 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

#### **Olmesartan Sandoz 10 mg filmomhulde tabletten**

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg olmesartan medoxomil.

Hulpstof met bekend effect

55,525 mg lactosemonohydraat

#### **Olmesartan Sandoz 20 mg filmomhulde tabletten**

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg olmesartan medoxomil.

Hulpstof met bekend effect

111,050 mg lactosemonohydraat

#### **Olmesartan Sandoz 40 mg filmomhulde tabletten**

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg olmesartan medoxomil.

Hulpstof met bekend effect

222,100 mg lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

#### **Olmesartan Sandoz 10 mg filmomhulde tabletten**

Witte, ronde, biconvexe filmomhulde tablet, met opdruk '10' op één zijde.

Afmetingen: 6,4 mm - 6,7 mm

#### **Olmesartan Sandoz 20 mg filmomhulde tabletten**

Witte, ronde, biconvexe filmomhulde tablet, met opdruk '20' op één zijde.

Afmetingen: 8,5 mm – 8,8 mm

#### **Olmesartan Sandoz 40 mg filmomhulde tabletten**

Witte, ovale, biconvexe filmomhulde tablet, met opdruk '40' op één zijde.

Afmetingen: 14,9 mm – 15,2 mm x 7 mm - 7,3 mm

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

## 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen.

Behandeling van hypertensie bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 tot jonger dan 18 jaar oud.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

#### Volwassenen

De aanbevolen aanvangsdosis olmesartan medoxomil is 10 mg eenmaal daags. Voor patiënten bij wie de bloeddruk onvoldoende onder controle is met deze dosis, kan de dosis olmesartan medoxomil verhoogd worden tot de optimale dosis van 20 mg eenmaal daags. Als het nodig is de bloeddruk nog verder te verlagen, kan de dosis olmesartan medoxomil verhoogd worden tot een maximum van 40 mg per dag of kan een behandeling met hydrochloorthiazide worden toegevoegd.

Het antihypertensieve effect van olmesartan medoxomil treedt op binnen de twee weken na aanvang van de behandeling om na ongeveer 8 weken een maximum te bereiken. Hiermee dient men rekening te houden als overwogen wordt het doseringsschema van de patiënt te wijzigen.

#### Ouderen (65 jaar of ouder)

Doorgaans is geen aanpassing van de dosis nodig bij oudere mensen (zie hieronder voor de aanbevelingen voor patiënten met nierinsufficiëntie). De bloeddruk dient nauwlettend te worden opgevolgd als de dosis dient te worden verhoogd tot de maximale dosis van 40 mg per dag.

#### Nierinsufficiëntie

De maximale dosis bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 20-60 ml/min) bedraagt 20 mg olmesartan medoxomil eenmaal per dag, gezien de weinige beschikbare gegevens voor hogere doses bij deze groep van patiënten. Het gebruik van olmesartan medoxomil wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 20 ml/min) gezien de beperkte klinische ervaring voor deze groep van patiënten (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

#### Leverinsufficiëntie

Doorgaans is geen aanpassing van de dosis nodig bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie. De aanbevolen aanvangsdosis bij patiënten met matige leverinsufficiëntie is 10 mg olmesartan medoxomil eenmaal per dag en de maximale dosis van 20 mg per dag mag niet overschreden worden. Het is aangewezen de bloeddruk en nierfunctie van nabij op te volgen bij patiënten met leverinsufficiëntie, die reeds een diureticum en/of ander bloeddrukverlagende geneesmiddel gebruiken. Er is geen ervaring met het gebruik van olmesartan medoxomil bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Daarom is het gebruik ervan niet aanbevolen bij deze groep van patiënten (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Olmesartan medoxomil mag niet gebruikt worden bij patiënten met een obstructie van de galwegen (zie

rubriek 4.3).

#### Pediatrische patiënten

##### Kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 tot jonger dan 18 jaar

De aanbevolen startdosis olmesartan medoxomil bij kinderen in de leeftijd van 6 tot jonger dan 18 jaar oud is 10 mg olmesartan medoxomil eenmaal daags. Bij kinderen van wie de bloeddruk niet voldoende onder controle is met deze dosis, kan de dosis olmesartan medoxomil worden verhoogd tot 20 mg eenmaal daags. Indien de bloeddruk verder moet worden verlaagd, kan de dosis olmesartan medoxomil bij kinderen die > 35 kg wegen, worden verhoogd tot maximaal 40 mg. Bij kinderen die < 35 kg wegen, mag de dagelijkse dosis niet hoger zijn dan 20 mg.

##### Overige pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van olmesartan medoxomil bij kinderen in de leeftijd van 1 tot 5 jaar zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8 en 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Olmesartan medoxomil mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 1 jaar omwille van bezorgdheden over de veiligheid en het ontbreken van gegevens in deze leeftijdsgroep.

#### **Wijze van toediening**

Om de therapietrouw te vergroten, wordt het aanbevolen om Olmesartan Sandoz elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip in te nemen, met of zonder voedsel, bijvoorbeeld bij het ontbijt. De tablet dient met voldoende vloeistof te worden ingeslikt (bv. één glas water). De tablet mag niet gekauwd worden.

#### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof 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)
- Obstructie van de galwegen (zie rubriek 5.2)
- Het gelijktijdig gebruik van Olmesartan Sandoz met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

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

##### Intravasculaire volumedepletie

Bij patiënten met een verminderd bloedvolume en/of een verlies van natrium als gevolg van een intensieve diuretische behandeling, zoutloze voeding, diarree of braken kan symptomatische hypotensie voorkomen, vooral na inname van de eerste dosis. Deze omstandigheden dienen gecorrigeerd te worden alvorens olmesartan medoxomil toe te dienen.

##### Andere aandoeningen met stimulatie van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem:

Bij patiënten bij wie de vasculaire tonus en nierfunctie hoofdzakelijk afhangen van de

activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (bv. patiënten met ernstig congestief hartfalen of onderliggende nieraandoening, inclusief nierarteriestenose) werd de behandeling met andere geneesmiddelen die dit systeem beïnvloeden, in verband gebracht met acute hypotensie, azotaemie, oligurie of, in zeldzame gevallen, acuut nierfalen. De mogelijkheid op gelijksoortige effecten kan niet worden uitgesloten met angiotensine-II-receptorantagonisten.

#### Renovasculaire hypertensie

Patiënten met een bilaterale stenose van de nierarteriën of een stenose van de arteria van een enkele functionele nier en die behandeld worden met geneesmiddelen die een invloed hebben op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, hebben een grotere kans op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie.

#### Nierinsufficiëntie en niertransplantatie

Als olmesartan medoxomil wordt toegediend bij patiënten met nierinsufficiëntie, wordt regelmatige controle van de serumconcentraties van kalium en creatinine aanbevolen. Het gebruik van olmesartan medoxomil wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 20 ml/min) (zie rubriek 4.2, 5.2). Er zijn geen gegevens over de toediening van olmesartan medoxomil bij patiënten met een recente niertransplantatie of met nierinsufficiëntie in de terminale fase (d.w.z. met een creatinineklaring < 12 ml/min).

#### Leverinsufficiëntie

Er is geen ervaring bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie en bijgevolg wordt het gebruik van olmesartan medoxomil bij deze groep van patiënten niet aanbevolen (zie rubriek 4.2 voor doseringadvies bij patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie).

#### Hyperkaliëmie

Geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem beïnvloeden, kunnen hyperkaliëmie veroorzaken.

Het risico, dat mogelijk fataal kan zijn, is hoger bij oudere mensen, bij patiënten met nierinsufficiëntie, bij diabetici, bij patiënten die ook nog andere geneesmiddelen nemen die de kaliumconcentratie verhogen en/of bij patiënten met bijkomende aandoeningen.

Voordat het gelijktijdig gebruik van verschillende geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem beïnvloeden wordt overwogen, dient de risico-baten analyse te worden uitgevoerd en dienen alternatieve behandelingen te worden overwogen (zie ook onderaan rubriek 'Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)').

De belangrijkste in overweging te nemen risicofactoren voor hyperkaliëmie zijn:

- Diabetes, nierinsufficiëntie, leeftijd (> 70 jaar)
- De combinatie met één of meerdere geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem beïnvloeden en/of kaliumsupplementen. Sommige geneesmiddelen of geneesmiddelenklassen kunnen een hyperkaliëmie uitlokken: zoutvervangers die kalium bevatten, kaliumsparende diuretica, ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten, niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (incl. selectieve COX-2 remmers), heparine, immunosuppressoren zoals ciclosporine of tacrolimus, trimethoprim.

- Bijkomende aandoeningen, in het bijzonder dehydratatie, acute cardiale decompensatie, metabole acidose, verslechtering van de nierfunctie, plotse verslechtering van de toestand van de nier (bv. infectieziekten), cellyse (bv. acute lidischemie, rhabdomyolyse, uitgebreid trauma).

Bij risicopatiënten wordt een nauwgezette controle van de kaliumconcentratie in serum aanbevolen (zie rubriek 4.5).

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

Er zijn aanwijzingen dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine-II-receptorblokkers 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-receptorblokkers of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en dienen de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden te gecontroleerd.

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

#### Lithium

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

#### Aorta- of mitraalklepstenose; obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Net als bij andere vasodilators is bijzondere voorzichtigheid nodig bij patiënten die lijden aan aorta- of mitralisklepstenose of aan obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

#### Primair aldosteronisme

Patiënten met primair aldosteronisme reageren doorgaans niet op antihypertensiva die werken door inhibitie van het renine-angiotensinesysteem. Het gebruik van olmesartan medoxomil wordt bij deze patiënten dan ook niet aanbevolen.

#### “Sprue-like” enteropathie

Zeer zelden komt bij patiënten die olmesartan nemen een ernstige vorm van chronische diarree met aanzienlijk gewichtsverlies voor. De klachten beginnen enkele maanden tot jaren na het opstarten van de medicamenteuze 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 zonder andere aanwijsbare etiologieën, moet de behandeling met olmesartan onmiddellijk worden stopgezet en dient deze niet te worden hervat. Als de diarree niet verbetert in de week na de stopzetting van de behandeling, moet advies van een andere specialist (bijv. een gastro-enteroloog) worden overwogen.

#### Verschillen van etnische aard

Net als bij de andere angiotensine-II-antagonisten blijkt bij negroïde patiënten het bloeddrukverlagende effect van olmesartan medoxomil minder groot te zijn dan bij niet-

negroïde patiënten. Mogelijk is dit het gevolg van de grotere prevalentie van hypertensie met lage reninwaarden bij negroïde patiënten met hypertensie.

#### Zwangerschap

Tijdens de zwangerschap mag niet met een behandeling met angiotensine-II-antagonisten worden begonnen. Patiënten die plannen zwanger te worden, dienen overgeschakeld te worden op een alternatieve antihypertensieve behandeling met een bewezen veiligheidsprofiel bij zwangerschap, tenzij verderzetting van de therapie met angiotensine-II-antagonisten essentieel is. Als een zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met angiotensine-II-antagonisten onmiddellijk gestaakt te worden, en dient zo nodig te worden begonnen met een alternatieve behandeling (zie rubriek 4.3 en 4.6).

#### Overige

Net als bij andere antihypertensiva kan een bovenmatige bloeddrukdaling bij patiënten met ischemische hartziekte of ischemische cerebrovasculaire aandoening resulteren in een myocardinfarct of beroerte.

#### Speciale waarschuwingen met betrekking tot de hulpstoffen

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

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

#### **Effecten van andere geneesmiddelen op olmesartan medoxomil:**

##### Andere antihypertensiva

Het bloeddrukverlagende effect van olmesartan medoxomil kan versterkt worden door het gebruik van andere antihypertensiva.

##### ACE-remmers, angiotensine-II- receptorblokkers 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- receptorblokkers 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 rubriek 4.3, 4.4 en 5.1).

##### Kaliumsupplementen en kaliumsparende diuretica

Op basis van de ervaring met het gebruik van andere geneesmiddelen met een effect op het renine-angiotensinesysteem, kan het gelijktijdige gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangers met kalium of andere geneesmiddelen die de kaliumconcentratie in serum kunnen verhogen (bv. heparine) tot een toename van de kaliumconcentratie in het bloed leiden (zie rubriek 4.4). Gelijktijdig gebruik van dergelijke geneesmiddelen wordt derhalve niet aanbevolen.

##### Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's)

NSAID's (met inbegrip van acetylsalicylzuur bij doses > 3 g/dag en COX-2 remmers) en angiotensine-II-receptorantagonisten kunnen in synergie de glomerulaire filtratie verminderen. Bij gelijktijdig gebruik van een NSAID's en angiotensine-II-antagonisten kan acuut nierfalen optreden. Bij aanvang van de behandeling wordt monitoring van de nierfunctie en een regelmatige hydratatie van de patiënt aanbevolen. Overigens kan een gelijktijdige behandeling het antihypertensieve effect van angiotensine-II-receptorantagonisten verminderen en tot een partieel verlies van werkzaamheid leiden.

#### Colesevelam, een galzuurbindend middel

Bij gelijktijdige toediening met het galzuurbindend middel, colesevelam hydrochloride, vermindert de systemische blootstelling, de piekplasmaconcentratie van olmesartan en de  $t_{1/2}$ . De geneesmiddeleninteractie daalt wanneer olmesartan medoxomil ten minste 4 uur vóór colesevelam hydrochloride toegediend wordt. Het dient te worden overwogen om olmesartan medoxomil ten minste 4 uur vóór colesevelam hydrochloride toe te dienen (zie rubriek 5.2).

#### Andere bestanddelen

Na een behandeling met een antacidum (aluminium- en magnesiumhydroxide) werd een lichte vermindering van de biologische beschikbaarheid van olmesartan medoxomil waargenomen. Gelijktijdige toediening van warfarine of digoxine had geen enkel effect op de farmacokinetische eigenschappen van olmesartan.

#### **Effect van olmesartan medoxomil op andere geneesmiddelen:**

##### Lithium

Een reversibele toename van de lithiumconcentraties in serum en van de toxiciteit van lithium werd waargenomen bij toediening van lithium en angiotensin-converting-enzyme remmers alsook bij angiotensine-II-antagonisten. Bijgevolg wordt gecombineerd gebruik van olmesartan medoxomil en lithium niet aanbevolen (zie 4.4). In geval dergelijke combinatie noodzakelijk zou blijken, wordt aanbevolen de serumconcentratie van lithium van nabij op te volgen.

##### Andere bestanddelen

De onderzochte geneesmiddelen in specifieke klinische studies bij gezonde vrijwilligers omvatten warfarine, digoxine, antacida (aluminium- en magnesiumhydroxide), hydrochloorthiazide en pravastatine. Geen enkele significante interactie werd waargenomen. Olmesartan medoxomil heeft meer bepaald geen significante invloed op de farmacokinetische of farmacodynamische eigenschappen van warfarine, noch op de farmacokinetische eigenschappen van digoxine.

*In vitro* heeft olmesartan medoxomil geen klinisch significant remmend effect op humaan cytochroom P450 1A 1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4. Het heeft weinig of geen inducerend effect op de activiteit van de cytochromen P450 bij ratten. Bijgevolg werden geen *in vivo* interactiestudies met gekende remmers en inductoren van cytochroom van P450 uitgevoerd. Tussen olmesartan en geneesmiddelen gemetaboliseerd door de bovengenoemde cytochroom P450 enzymen wordt geen enkele klinisch significante interactie verwacht.

##### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Het is niet bekend of de interacties bij kinderen overeenstemmen met die bij volwassenen.

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

##### **Zwangerschap**

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

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit de uitkomsten van epidemiologisch onderzoek naar het risico op teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename van het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico met angiotensine-II-antagonisten, kunnen bij deze klasse van geneesmiddelen vergelijkbare risico's bestaan. Patiënten die plannen zwanger te worden, dienen te worden overgeschakeld op een alternatieve antihypertensieve behandeling met een bewezen veiligheidsprofiel bij zwangerschap, tenzij verderzetting van de therapie met de angiotensine-receptor-blokker essentieel is. Als een zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met angiotensine-II-antagonisten onmiddellijk gestaakt te worden, en dient zo nodig te worden begonnen met een alternatieve behandeling.

Het is bekend dat blootstelling aan behandeling met angiotensine-II-antagonisten tijdens het tweede en derde trimester humane fetotoxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydramnie, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie rubriek 5.3).

Als blootstelling aan angiotensine-II-antagonisten vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echografie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

Pasgeborenen van wie de moeder angiotensine-II-antagonisten heeft gebruikt, dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie ook rubriek 4.3 en 4.4).

##### **Borstvoeding**

Olmesartan wordt uitgescheiden in de melk van zogende ratten, maar het is niet bekend of dit olmesartan wordt uitgescheiden in de moedermelk. Aangezien er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van olmesartan tijdens de borstvoeding, wordt het gebruik van het geneesmiddel niet aanbevolen; andere behandelingen, waarvan het veiligheidsprofiel beter is vastgesteld, verdienen de voorkeur, vooral tijdens de borstvoedingsperiode bij pasgeborenen of te vroeg geboren.

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



Olmesartan Sandoz heeft een geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die een bloeddrukverlagende therapie volgen, kunnen zich soms duizelig of vermoeid voelen waardoor hun reactievermogen daalt.

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gerapporteerde bijwerkingen tijdens een behandeling met olmesartan medoxomil zijn hoofdpijn (7,7%), griepachtige symptomen (4,0%) en duizeligheid (3,7%).

In placebogecontroleerde onderzoeken met monotherapie was duizeligheid de enige bijwerking die ondubbelzinnig gerelateerd was aan de behandeling (een incidentie van 2,5% bij olmesartan medoxomil en 0,9% bij placebo).

De incidentie was ook licht verhoogd in de groep met olmesartan medoxomil vergeleken met de placebogroep voor hypertriglyceridemie (2,0% t.o.v. 1,1%) alsook voor verhoogd creatine fosfokinase (1,3% t.o.v. 0,7%).

### Getabelleerde lijst met bijwerkingen

In onderstaande tabel staan de bijwerkingen die waargenomen werden tijdens de klinische onderzoeken, de veiligheidsonderzoeken na registratie en de spontane bijwerkingen van olmesartan medoxomil.

De volgende terminologie werd gebruikt om de frequentie van de bijwerkingen weer te geven: 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 bepaald op basis van de beschikbare gegevens).

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Trombocytopenie	Soms
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylactische reactie	Soms
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypertriglyceridemie	Vaak
	Hyperuricemie	Vaak
	Hyperkaliëmie	Zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid	Vaak
	Hoofdpijn	Vaak
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vertigo	Soms
Hartaandoeningen	Angina pectoris	Soms
Bloedvataandoeningen	Hypotensie	Zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Bronchitis	Vaak
	Faryngitis	Vaak
	Hoesten	Vaak
	Rhinitis	Vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen	Gastro-enteritis	Vaak
	Diarree	Vaak

	Buikpijn	Vaak
	Misselijkheid	Vaak
	Dyspepsie	Vaak
	Braken	Soms
	'Sprue-like' enteropathie (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden
Lever- en galaandoeningen	Auto-immuunhepatitis*	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Exantheem	Soms
	Allergische dermatitis	Soms
	Urticaria	Soms
	Huiduitslag	Soms
	Pruritus	Soms
	Angio-oedeem	Zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Artritis	Vaak
	Rugpijn	Vaak
	Skeletpijn	Vaak
	Myalgie	Soms
	Spierspasmen	Zelden
Nier- en urinewegaandoeningen	Hematurie	Vaak
	Urineweginfectie	Vaak
	Acuut nierfalen	Zelden
	Nierinsufficiëntie	Zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn	Vaak
	Pijn op de borst	Vaak
	Perifeer oedeem	Vaak
	Griepachtige symptomen	Vaak
	Vermoeidheid	Vaak
	Gezichtsoedeem	Soms
	Asthenie	Soms
	Malaise	Soms
	Lethargie	Zelden
Onderzoeken	Leverenzymen verhoogd	Vaak
	Ureum in het bloed verhoogd	Vaak
	Creatine fosfokinase in het bloed verhoogd	Vaak
	Creatinine in het bloed verhoogd	Zelden

Alleenstaande gevallen van rhabdomyolyse werden gemeld bij een tijdelijk gebruik van angiotensine-II receptorblokkers.

\*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.

#### Bijkomende informatie betreffende specifieke populaties

##### Pediatrische patiënten

De veiligheid van olmesartan medoxomil werd opgevolgd bij 361 kinderen en jongeren in de leeftijd van 1 - 17 jaar tijdens 2 klinische studies. Hoewel de aard en ernst van de bijwerkingen vergelijkbaar waren met deze bij volwassenen, was de frequentie van de volgende zaken hoger bij de kinderen:

- Epistaxis is een vaak voorkomende bijwerking bij kinderen d.w.z.  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) die niet werd gemeld bij volwassenen.
- Tijdens de 3 weken durende dubbelblinde studie bedroeg de incidentie van duizeligheid en hoofdpijn tijdens de behandeling bijna het dubbele bij kinderen in de leeftijd van 6-17 jaar in de groep met hoge dosering olmesartan medoxomil.

Het algemene veiligheidsprofiel van olmesartan medoxomil bij pediatrische patiënten verschilt niet significant van het veiligheidsprofiel bij volwassenen.

#### Ouderen (65 jaar of ouder)

Bij ouderen is de frequentie waarmee hypotensie optreedt licht gestegen van zelden naar soms.

#### 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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou, Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be), e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be).

### **4.9 Overdosering**

Er is slechts beperkte informatie beschikbaar met betrekking tot overdosering bij mensen. Het meest waarschijnlijke effect van overdosering is hypotensie. In geval van een overdosering dient de patiënt nauwgezet te worden bewaakt en dient de behandeling symptomatisch en ondersteunend te zijn.

Er zijn geen gegevens over de eliminatie van olmesartan via dialyse beschikbaar.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

**Farmacotherapeutische categorie:** Angiotensine-II-antagonisten

**ATC-code:** C09CA08.

#### Werkingsmechanisme / farmacodynamische effecten

Olmesartan medoxomil is een krachtige en selectieve angiotensine-II-receptor (type AT<sub>1</sub>) antagonist die bij orale toediening werkzaam is. Men verwacht een blokkering van alle activiteiten van angiotensine II gemedieerd door de receptor AT<sub>1</sub>, ongeacht de bron of de syntheseweg van het angiotensine II. Het selectieve antagonisme ter hoogte van de receptoren voor angiotensine II (AT<sub>1</sub>) leidt tot een toename van de plasmaconcentraties van renine en van de concentraties van angiotensine I en II in het bloed, evenals tot een daling van de plasmaconcentratie van aldosteron.

Angiotensine II is het belangrijkste vasoactieve hormoon van het renine-angiotensine-

aldosteronsysteem, en het speelt een belangrijke rol in de fysiopathologie van hypertensie via de receptoren van het type I (AT<sub>1</sub>)

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Bij hypertensie veroorzaakt olmesartan medoxomil een dosisafhankelijke en langdurige daling van de arteriële bloeddruk. Geen enkel geval van hypotensie als gevolg van de eerste inname van olmesartan medoxomil werd vastgesteld. Geen enkel geval van tachyfylixie werd gemeld tijdens een behandeling van lange duur, evenmin als reactionele hypertensie na het stopzetten van de behandeling.

Het gebruik van olmesartan medoxomil eenmaal per dag leidt tot een geleidelijke en doeltreffende daling van de bloeddruk over 24 uur. Een vergelijkbare daling van de bloeddruk wordt verkregen bij inname van de dagelijkse dosis in één of in twee innamen per dag.

Bij langdurige behandeling verkrijgt men 8 weken na het instellen van de behandeling een maximale daling van de bloeddruk. Men kan evenwel na slechts twee weken behandeling een merkbaar effect op de daling van de bloeddruk vaststellen. Bij combinatie met hydrochloorthiazide, is er een additief effect op de daling van de bloeddruk en de gelijktijdige toediening wordt goed verdragen.

Het effect van olmesartan op de mortaliteit en de morbiditeit zijn nog niet gekend.

In de 'Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention' (ROADMAP) studie bij 4.447 patiënten met type 2 diabetes, normo-albuminuria en ten minste één additionele cardiovasculaire risicofactor, is 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, behalve ACE-remmers of ARB's.

Voor het primair eindpunt, kon de studie een significante 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 2.160) van de patiënten in de olmesartan-groep en 9,8% (210 op 2.139) in de placebogroep 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 percentages voor niet-fatale beroerte (14 patiënten (0,6%) vs. 8 patiënten (0,4%)), niet-fataal myocard infarct (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 hogere aantal fatale cardiovasculaire aandoeningen.

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

Het primair samengesteld eindpunt (tijd tot de eerste verdubbeling van serumcreatinine, nierziekte in terminaal stadium, overlijden door alle oorzaken) trad op bij 116 patiënten in de olmesartan-groep (41,1%) en 129 patiënten in de placebogroep (45,4%) (HR 0,97 (95% BI 0,75 tot 1,24);  $p=0,791$ ). Het secundair samengesteld cardiovasculair eindpunt trad op bij 40 met olmesartan behandelde patiënten (14,2%) en 53 met placebo behandelde patiënten (18,7%). Dit samengestelde 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 beroerte 8 (2,8%) versus 11 (3,9%) en niet-fataal myocardinfarct 3 (1,1%) versus 7 (2,5%).

#### Pediatrische patiënten

De antihypertensieve effecten van olmesartan medoxomil bij pediatrische patiënten werden beoordeeld in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie bij 302 hypertensieve patiënten van 6 tot 17 jaar. De studiepopulatie omvatte een cohort van 112 negroïde patiënten en een cohort van 190 patiënten van diverse rassen, waaronder 38 negroïde patiënten. De etiologie van de hypertensie was overwegend essentiële hypertensie (87% van het negroïde cohort en 67% van het gemengde cohort). Patiënten die 20 tot < 35 kg wogen, werden gerandomiseerd naar 2,5 mg olmesartan medoxomil (lage dosis) of 20 mg olmesartan medoxomil (hoge dosis) eenmaal daags, en patiënten die  $\geq 35$  kg wogen werden gerandomiseerd naar 5 mg olmesartan medoxomil (lage dosis) of 40 mg olmesartan medoxomil (hoge dosis) eenmaal daags. Olmesartan medoxomil verlaagde zowel de systolische als diastolische bloeddruk significant op een voor het gewicht gecorrigeerde dosisafhankelijke wijze. Olmesartan medoxomil verlaagde zowel bij de lage als hoge doses de systolische bloeddruk significant met respectievelijk 6,6 en 11,9 mmHg vergeleken met de uitgangswaarde. Dit effect werd ook waargenomen tijdens de 2 weken durende gerandomiseerde ontwenningfase, waarin zowel de gemiddelde systolische als de gemiddelde diastolische bloeddruk in de placebogroep in vergelijking tot de olmesartan-groep een statistisch significante rebound vertoonden. De behandeling was doeltreffend bij pediatrische patiënten, zowel in de groep met primaire als in de groep met secundaire hypertensie. Net zoals bij de volwassen populaties werd gezien, waren de bloeddrukverlagingen minder sterk bij negroïde patiënten.

In dezelfde studie kregen 59 patiënten van 1 tot 5 jaar met een gewicht van  $\geq 5$  kg in een open-label fase drie weken lang 0,3 mg/kg olmesartan medoxomil eenmaal daags en werden daarna in een dubbelblinde fase gerandomiseerd naar olmesartan medoxomil of placebo. Aan het einde van de tweede week na stopzetting was de gemiddelde systolische/diastolische bloeddruk bij de dalwaarden 3/3 mmHg lager in de groep die naar olmesartan medoxomil gerandomiseerd was; dit verschil in bloeddruk was niet statistisch significant (95%-BI -2 tot 7/-1 tot 7).

#### Overige informatie

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde studies (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-receptorblokker 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-receptorblokkers.

ACE-remmers en angiotensine-II-receptorblokkers dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen door 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-receptorblokker 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 aliskiren-groep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskiren-groep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie en distributie

Olmesartan medoxomil is een prodrug. Onder invloed van esterasen in het intestinale slijmvlies en in de portale circulatie tijdens de resorptie ter hoogte van het maag-darmstelsel, wordt het snel omgezet in een farmacologisch actieve metaboliet, het olmesartan.

In het plasma of de feces werd geen enkel spoor aangetroffen van olmesartan medoxomil of medoxomil-residu. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van olmesartan tabletten was 25,6%.

De gemiddelde maximale plasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) van olmesartan wordt ongeveer 2 uur na een orale toediening van olmesartan medoxomil bereikt en de toename van de plasmaconcentratie van olmesartan is vrijwel lineair afhankelijk in functie van de verhoging van eenmalige orale dosis en dit tot ongeveer 80 mg.

Voeding heeft slechts een minimaal effect op de biologische beschikbaarheid van olmesartan medoxomil, zodat het met of zonder voeding kan worden genomen.

Er werd geen enkel klinisch significant verschil waargenomen in de farmacokinetische eigenschappen van olmesartan naargelang het geslacht van de patiënten.

Olmesartan bindt sterk aan de plasma-eiwitten (99,7%). De kans op een interactie tussen olmesartan en andere gelijktijdig toegediende en sterk eiwitgebonden middelen, door een klinische significante verdringing uit de eiwitbinding, is gering (zoals bevestigd wordt door de afwezigheid van klinisch significante interacties tussen olmesartan medoxomil en warfarine). De binding van olmesartan aan bloedcellen is verwaarloosbaar. Het gemiddelde distributievolume na intraveneuze toediening is laag (16-29 l).

### **Biotransformatie en eliminatie**

De totale plasmaklaring was doorgaans 1,3 l/h (CV = 19%) en was relatief langzamer dan de levercirculatie (ongeveer 90 l/h). Na één orale dosis met <sup>14</sup>C gemerkt olmesartan medoxomil werd 10-16% van de toegediende radioactiviteit via de urine geëlimineerd (het grootste gedeelte in de 24 uur na de toediening van de dosis), terwijl de rest van de gerecupereerde radioactiviteit met de stoelgang werd uitgescheiden. Op basis van een systemische biologische beschikbaarheid van 25,6%, kan berekend worden dat het geresorbeerde olmesartan zowel langs de nieren (ongeveer 40%) als langs de lever en de gal (ongeveer 60%) wordt geëlimineerd. Alle teruggevonden radioactiviteit werd geïdentificeerd als zijnde olmesartan. Geen enkele andere significante metaboliet werd aangetoond. De enterohepatische cyclus van olmesartan is minimaal. Daar een groot gedeelte van olmesartan langs de gal wordt uitgescheiden, is het gebruik bij patiënten met obstructie van de galwegen gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

De terminale eliminatiehalfwaardetijd van olmesartan na herhaalde orale toediening varieert van 10 tot 15 uur. De steady-state wordt bereikt na de eerste doses. Na 14 dagen herhaalde toediening kan geen enkele accumulatie worden aangetoond. De renale klaring is ongeveer 0,5-0,7 l/u en is niet afhankelijk van de dosis.

### **Farmacokinetiek bij speciale patiëntgroepen**

#### Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van olmesartan werd bestudeerd bij hypertensieve pediatrie patiënten in de leeftijd van 1 tot 16 jaar. De klaring van olmesartan bij pediatrie patiënten en volwassen patiënten was vergelijkbaar wanneer aangepast volgens het lichaamsgewicht. Er is geen farmacokinetische informatie beschikbaar voor pediatrie patiënten met nierinsufficiëntie.

#### Ouderen (65 jaar of ouder)

Bij oudere mensen (65-75 jaar) met hypertensie steeg de AUC bij steady-state met ca. 35% en met ca. 44% bij zeer oude mensen ( $\geq 75$  jaar) in vergelijking tot een jongere groep. Dit kan gedeeltelijk te wijten zijn aan de gemiddelde daling van de nierfunctie bij deze groep patiënten.

#### Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie steeg de AUC bij steady-state bij patiënten met lichte, matige en ernstige nierinsufficiëntie met respectievelijk 62%, 82% en 179% ten opzichte van gezonde personen uit de controlegroep (zie rubriek 4.2, 4.4).

### Leverinsufficiëntie

Na orale toediening van één enkele dosis waren de AUC-waarden van olmesartan 6% en 65% hoger bij patiënten met respectievelijk lichte en matige leverinsufficiëntie, ten opzichte van overeenstemmende gezonde personen uit de controlegroep. Twee uur na de inname was de niet-gebonden fractie olmesartan 0,26% bij gezonde personen, 0,34% bij personen met lichte leverinsufficiëntie en 0,41% bij personen met matige leverinsufficiëntie. Na herhaalde toediening waren de gemiddelde AUC-waarden van olmesartan ongeveer 65% hoger bij patiënten met matige leverinsufficiëntie vergeleken met gezonde personen uit de controlegroep. De gemiddelde  $C_{\max}$ -waarden voor olmesartan bij de patiënten met leverinsufficiëntie en gezonde personen waren vergelijkbaar. Olmesartan medoxomil is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2, 4.4).

### **Geneesmiddelinteracties**

#### Colesevelam, een galzuurbindend middel

Bij gelijktijdige toediening van 40 mg olmesartan medoxomil en 3.750 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 vóór colesevelam hydrochloride. De eliminatiehalfwaardetijd van olmesartan werd gereduceerd met 50 – 52% onafhankelijk of dit samen of 4 uur vóór colesevelam hydrochloride werd ingenomen (zie rubriek 4.5).

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In chronische toxiciteitstudies bij ratten en honden werd vastgesteld dat de effecten van olmesartan medoxomil vergelijkbaar zijn met die van andere antagonisten van de  $AT_1$ -receptoren en van ACE-remmers: stijging van de ureumconcentraties in het bloed (BUN) en van creatinine (wegens de functionele veranderingen in de nieren als gevolg van de blokkering van de  $AT_1$ -receptoren); vermindering van het gewicht van het hart; daling van de parameters van de rode cellen (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet); histologische aanwijzingen van een aantasting van de nieren (regenererende letsels van het nierepitheel, verdikking van de basale membraan, dilatatie van de tubuli). Deze bijwerkingen die een gevolg zijn van het farmacologische effect van olmesartan medoxomil, hebben zich ook voorgedaan in preklinische studies met andere antagonisten van de  $AT_1$ -receptoren en ACE-remmers. Zij kunnen verminderd worden door een gelijktijdige orale toediening van natriumchloride.

In beide diersoorten werd een toename van de plasma-activiteit van renine en een hypertrofie/hyperplasie van de juxtaglomerulaire cellen in de nier waargenomen. Deze wijzigingen, die een kenmerkend effect van de klasse van de ACE-remmers en van andere antagonisten van de  $AT_1$ -receptoren zijn, zouden klinisch niet significant zijn.

Net als de andere  $AT_1$ -receptorantagonisten, induceert olmesartan medoxomil een toename



van de incidentie van chromosomale breuken op celculturen *in vitro*. In de verschillende *in vivo* studies met zeer hoge orale doses, tot 2.000 mg/kg olmesartan medoxomil, werd geen enkel significant effect waargenomen. De resultaten van het geheel van de genotoxiciteitstudies doen veronderstellen dat olmesartan medoxomil bij klinisch gebruik weinig neiging tot genotoxische effecten vertoont.

Olmesartan medoxomil bleek niet carcinogeen, noch bij ratten in een studie van twee jaar, noch bij muizen waar het onderzocht werd in twee carcinogeniciteitsstudies van 6 maanden met gebruik van transgene diermodellen.

In voortplantingsstudies bij ratten had olmesartan medoxomil geen invloed op de vruchtbaarheid en geen enkele aanwijzing van teratogene effecten werd waargenomen. Net als andere angiotensine-II-antagonisten leidde de blootstelling aan olmesartan medoxomil tot een vermindering van de levensduur van de nakomelingen en werd bij de moederdieren een dilatatie van het nierbekken waargenomen op het einde van de zwangerschap en tijdens de lactatieperiode. Zoals met andere antihypertensiva werd waargenomen dat olmesartan medoxomil tijdens de dracht meer toxisch is bij konijnen dan bij ratten, maar er waren geen aanwijzingen van een foetotoxisch effect.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### ***Tabletkern:***

Lactosemonohydraat  
Microkristallijne cellulose  
Hydroxypropylcellulose  
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide  
Stearinezuur

#### ***Tabletomhulling:***

Hypromellose  
Hydroxypropylcellulose  
Macrogol 400  
Titaandioxide (E171)  
Talk

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

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

Al//Al blisterverpakkingen met 7, 10, 14, 28, 30, 56, 98 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

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

Sandoz nv/sa  
Telecom Gardens  
Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde

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

10 mg: BE494000

20 mg: BE494017

40 mg: BE494026

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18/03/2016

Datum van laatste hernieuwing: 18/08/2022

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

Datum van herziening van de tekst: 03/2022

Datum van goedkeuring van de tekst: 12/2023