

|                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| 1.3.1                             | Olmesartan     |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | NL-Netherlands |

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Olmesartan medoxomil Krka 10 mg filmomhulde tabletten  
Olmesartan medoxomil Krka 20 mg filmomhulde tabletten  
Olmesartan medoxomil Krka 40 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Olmesartan medoxomil Krka 10 mg filmomhulde tabletten  
Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg olmesartan medoxomil.

Olmesartan medoxomil Krka 20 mg filmomhulde tabletten  
Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg olmesartan medoxomil.

Olmesartan medoxomil Krka 40 mg filmomhulde tabletten  
Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg olmesartan medoxomil.

Hulpstof met bekend effect:

Olmesartan 10 mg  
Elke tablet bevat 57,50 mg lactosemonohydraat.

Olmesartan 20 mg  
Each tablet bevat 115,00 mg lactosemonohydraat.

Olmesartan 40 mg  
Elke tablet bevat 230,00 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Olmesartan 10 mg: witte, ronde, licht biconvexe filmomhulde tabletten, gegraveerd met een merkteken S1 op één zijde van de tablet; diameter tablet: 6,5 mm, dikte tablet 2,4 mm – 3,4 mm.

Olmesartan 20 mg: witte, ronde, licht biconvexe filmomhulde tabletten, gegraveerd met een merkteken S2 op één zijde van de tablet; diameter tablet 8 mm, dikte tablet 3,4 mm – 4,5 mm.

Olmesartan 40 mg: witte, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten, gegraveerd met een merkteken S3 op één zijde van de tablet; afmetingen tablet: 13 x 8 mm, dikte tablet 4,3 mm – 5,5 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 18 jaar.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

|                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| 1.3.1                             | Olmesartan     |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | NL-Netherlands |

## Dosering:

### *Volwassenen*

De aanbevolen aanvangsdosering van olmesartan medoxomil is 10 mg eenmaal daags. Bij patiënten bij wie de bloeddruk niet goed onder controle is bij deze dosering, dient de dosis verhoogd te worden tot 20 mg eenmaal daags, als zijnde de optimale dosis. Als aanvullende bloeddrukverlaging gewenst is, kan de dosering olmesartan medoxomil verder worden verhoogd tot een maximum van 40 mg eenmaal daags of kan hydrochloorthiazide toegevoegd worden.

Het bloeddrukverlagend effect van olmesartan medoxomil is grotendeels binnen 2 weken na aanvang van de therapie aanwezig en is ongeveer 8 weken na aanvang van de therapie maximaal. Dit dient men zich te realiseren als dosisverhoging overwogen wordt.

### *Oudere mensen (65 jaar of ouder)*

Bij oudere mensen is doorgaans geen dosisaanpassing nodig (kijk hieronder voor dosisaanbevelingen voor patiënten met nierinsufficiëntie). De bloeddruk moet van nabij gevolgd worden wanneer het nodig is de dagelijkse dosis te verhogen tot de maximale dosis van 40 mg.

### *Patiënten met nierinsufficiëntie*

De maximum dosering bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (een creatinineklaring van 20-60 ml/min) is 20 mg olmesartan medoxomil eenmaal daags vanwege de beperkte ervaring met hogere doseringen bij deze patiëntengroep. Het gebruik van olmesartan medoxomil bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 20 ml/min) wordt niet aanbevolen, omdat er slechts beperkte ervaring bestaat in deze patiëntengroep (zie rubriek 4.4, 5.2).

### *Patiënten met leverinsufficiëntie*

Bij patiënten met een lichte leverinsufficiëntie is doorgaans geen aanpassing van de dosis nodig. Bij patiënten met een matige leverinsufficiëntie is het aangewezen om de therapie aan te vangen met 10 mg olmesartan medoxomil per dag en bedraagt de maximale dagdosis 20 mg. Het is aan te raden om de bloeddruk en de nierfunctie van nabij te volgen bij patiënten met leverinsufficiëntie die reeds een diureticum of een ander bloeddrukverlagend middel nemen. Het gebruik van olmesartan medoxomil bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie wordt niet aanbevolen aangezien er geen ervaring met deze groep van patiënten is (zie rubriek 4.4 en 5.2). Olmesartan medoxomil mag niet gebruikt worden bij patiënten met een galwegobstructie (zie 4.3).

### *Pediatrische patiënten*

#### Kinderen en adolescenten van 6 tot minder dan 18 jaar

De aanbevolen startdosis van olmesartan medoxomil bij kinderen van 6 tot minder dan 18 jaar is 10 mg olmesartan medoxomil eenmaal daags. Bij kinderen waarvan de bloeddruk bij deze dosis niet voldoende is gecontroleerd, kan de dosis olmesartan medoxomil eenmaal daags worden verhoogd tot 20 mg. Als er extra bloeddrukverlaging nodig is, bij kinderen die > 35 kg wegen, kan de dosis olmesartan medoxomil verhoogd worden tot maximaal 40 mg. Bij kinderen die <35 kg weegt, mag de dagelijkse dosis niet hoger zijn dan 20 mg.

#### *Andere pediatrische populatie*

De veiligheid en werkzaamheid van olmesartan medoxomil bij kinderen van 1 tot 5 jaar is nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in secties 4.8 en 5.1, maar er kan geen aanbeveling worden gedaan over een dosering.

Olmesartan medoxomil mag niet gebruikt worden bij kinderen jonger dan 1 jaar wegens veiligheidsbezwaren en een gebrek aan gegevens in deze leeftijdscategorie.

## Wijze van toediening:

|                 |            |              |
|-----------------|------------|--------------|
| PI_Text089995_1 | - Updated: | Page 2 of 15 |
|-----------------|------------|--------------|

|                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| 1.3.1                             | Olmesartan     |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | NL-Netherlands |

Om de therapietrouw te vergroten, wordt het aanbevolen om Olmesartan medoxomil Krka elke dag rond hetzelfde tijdstip in te nemen, met of zonder voedsel, bijvoorbeeld bij het ontbijt. De tablet moet met een voldoende hoeveelheid vloeistof ingenomen (bv. een 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 rubriek 4.4 en 4.6).
- Galwegobstructie (zie rubriek 5.2).
- Het gelijktijdig gebruik van Olmesartan medoxomil Krka met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### *Intravasculaire volumedepletie:*

Symptomatische hypotensie, vooral na de eerste dosis, kan voorkomen bij patiënten die een volume en/of natriumdepletie hebben als gevolg van therapie met een sterk werkzaam diureticum, een zoutarm dieet, diarree of braken. Dergelijke condities dienen voor toediening van olmesartan medoxomil te worden gecorrigeerd.

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

Bij patiënten bij wie de vaattonus en nierfunctie voornamelijk van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem afhankelijk zijn (bijvoorbeeld patiënten met ernstige decompensatio cordis of onderliggende nierziekten, inclusief stenose van de nierarterie), is de behandeling met andere geneesmiddelen die dit systeem beïnvloeden geassocieerd met acute hypotensie, azotemie, oligurie of, in zeldzame gevallen, acuut nierfalen. De mogelijkheid van soortgelijke effecten kunnen niet uitgesloten worden met angiotensine II-receptorantagonisten.

#### *Renovasculaire hypertensie:*

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

#### *Nierinsufficiëntie en niertransplantatie:*

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

#### *Intestinaal angio-oedeem:*

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

|                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| 1.3.1                             | Olmesartan     |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | NL-Netherlands |

#### *Leverinsufficiëntie:*

Er zijn geen gegevens beschikbaar wat betreft patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Bijgevolg wordt het gebruik van olmesartan-medoxomil bij deze groep patiënten niet aanbevolen (zie rubriek 4.2 voor de aanbevelingen betreffende patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie).

#### *Hyperkaliëmie:*

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

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

Maak een risico-batenanalyse en overweeg alternatieve behandelingen alvorens het gelijktijdig gebruik van verschillende geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem beïnvloeden. 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-aldosterone systeem beïnvloeden en/of kaliumsupplementen. Sommige geneesmiddelen of geneesmiddelenklassen kunnen een hyperkaliëmie uitlokken: zoutvervangers die kalium bevatten, kaliumsparende diuretica, ACE-inhibitoren, angiotensine II-receptor antagonisten, niet steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (incl. selectieve COX-2 inhibitoren), 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 (bvb. infectieziekten), cellyse (b.v. acute lidischemie, rabdomyolyse, uitgebreid trauma).

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

#### *Lithium:*

Zoals met andere angiotensine II-receptorantagonisten, wordt de combinatie van lithium met olmesartan medoxomil niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

#### *Aorta- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie:*

Zoals geldt voor andere vasodilatoren is bijzondere voorzichtigheid geboden bij patiënten die lijden aan aorta- of mitralisklepstenose of aan obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

#### *Primair aldosteronisme:*

Patiënten met primair aldosteronisme reageren in het algemeen niet op antihypertensiva die hun werking uitoefenen door inhibitie van het renine-angiotensine systeem. Het gebruik van olmesartan medoxomil wordt daarom bij dergelijke patiënten niet aanbevolen.

#### *Spruw-achtige enteropathie:*

In zeer zeldzame gevallen komt bij patiënten die olmesartan nemen een ernstige vorm van chronische diarree met substantieel gewichtsverlies voor. De klachten beginnen van enkele maanden tot jaren na het opstarten van de therapie en worden mogelijk veroorzaakt door een lokaal uitgestelde overgevoelighedsreactie. Een intestinale biopsie bij de getroffen patiënten toont vaak een villusatrofie aan. Indien een patiënt deze symptomen ontwikkelt tijdens een behandeling met olmesartan, sluit dan andere etiologieën uit. Neem het stopzetten van olmesartan medoxomil in overweging waar geen andere etiologie is geïdentificeerd. In gevallen waar de symptomen verdwijnen maar waar spruw-achtige enteropathie door een biopsie bevestigd werd, mag de olmesartan medoxomil behandeling niet heropgestart worden.

#### *Etnische verschillen:*

|                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| 1.3.1                             | Olmesartan     |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | NL-Netherlands |

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

#### *Zwangerschap:*

Tijdens de zwangerschap zou een therapie met een angiotensine II antagonist niet opgestart mogen worden. Patiënten die plannen zwanger te worden zouden overgeschakeld moeten worden op een alternatieve anti-hypertensieve behandeling met een bewezen veiligheidsprofiel bij zwangerschap, tenzij het voortzetten van de angiotensine-II-antagonisttherapie essentieel is. Wanneer een zwangerschap vastgesteld wordt, zou de angiotensine-II-antagonisttherapie onmiddellijk gestopt moeten worden en, indien nodig, zal met een andere therapie gestart worden (zie rubriek 4.3 en 4.6).

#### *Overige:*

Net als bij alle andere antihypertensiva, kan een excessieve bloeddrukverlaging bij patiënten met ischemische hartziekten of ischemische cerebrale vasculaire aandoeningen leiden tot een myocardinfarct of een beroerte.

#### *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 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 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.

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

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

### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Het is niet bekend of de interacties bij kinderen hetzelfde zijn als die bij volwassenen.

### Effecten van andere geneesmiddelen op olmesartan medoxomil:

#### *Kaliumsupplementen en kaliumsparende diuretica:*

Gebaseerd op ervaring met het gebruik van andere geneesmiddelen die het renine-angiotensine systeem beïnvloeden, is bekend dat het serumkalium kan toenemen bij gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutvervangende middelen welke kalium bevatten of andere geneesmiddelen welke het serumkalium kunnen verhogen (b.v. heparine) (zie rubriek 4.4). Daarom wordt dergelijk gelijktijdig gebruik niet aangeraden.

#### *Andere antihypertensiva:*

|                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| 1.3.1                             | Olmesartan     |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | NL-Netherlands |

Het bloeddrukverlagend effect van olmesartan medoxomil kan worden verhoogd door gelijktijdig gebruik van andere antihypertensiva.

*NSAID's (Niet-steroïde anti-inflammatoire middelen):*

NSAID's (inclusief acetylsalicylzuur) in doseringen > 3 g/dag evenals COX-2 remmers) en angiotensine II receptorantagonisten kunnen synergistisch werken met betrekking tot de verlaging van de glomerulaire filtratie. Het risico bij gelijktijdig gebruik van NSAID's en angiotensine-II-receptorantagonisten bestaat uit het kunnen optreden van acuut nierfalen. Bij aanvang van de behandeling dient de nierfunctie gecontroleerd te worden alsmede regelmatige hydratering van de patiënt.

Bovendien kan gelijktijdig gebruik het antihypertensieve effect van de angiotensine-II-receptorantagonist verminderen, met een verminderde werkzaamheid als gevolg.

*Colesevelam, galzuur afscheidende component:*

Bij gelijktijdige toediening met de galzuurafscheidende component colesevelamhydrochloride vermindert de systemische blootstelling en piekplasmaconcentratie van olmesartan en het vermindert de t<sub>1/2</sub>. De geneesmiddeleninteractie daalt wanneer olmesartan medoxomil ten minste 4 uur voor colesevelamhydrochloride toegediend werd. Het moet overwogen worden om olmesartan medoxomil ten minste 4 uur voor colesevelamhydrochloride toe te dienen (zie rubriek 5.2).

*Overigen*

Na behandeling met een antacidum (aluminium / magnesium hydroxide) werd een geringe daling van de biologische beschikbaarheid van olmesartan gezien. Gelijktijdige toediening van warfarine en digoxine had geen effect op de farmacokinetiek van olmesartan.

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

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

#### Effecten van olmesartan medoxomil op andere geneesmiddelen

*Lithium:*

Reversibele verhogingen van serumlithiumconcentraties en toxiciteit zijn gemeld gedurende gelijktijdige toediening van lithium met ACE-remmers en angiotensine II receptorantagonisten. Daarom wordt de combinatie van olmesartan medoxomil met lithium niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Indien gecombineerd gebruik noodzakelijk is, dient het serumlithium zorgvuldig gecontroleerd te worden.

*Overigen:*

In specifieke klinische studies met gezonde vrijwilligers zijn verschillende geneesmiddelen onderzocht waaronder warfarine, digoxine, een antacidum (magnesium/aluminiumhydroxide), hydrochloorthiazide en pravastatine.

Er werden geen klinisch relevante interacties waargenomen en in het bijzonder had de toediening van olmesartan medoxomil geen significant effect op de farmacokinetiek en farmacodynamiek van warfarine of de farmacokinetiek van digoxine.

*In vitro* had olmesartan geen klinisch relevante remmende werking op de cytochroom P450 enzymen 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4 en had het geen of minimaal inducerende effecten op de activiteiten van cytochroom P450 van ratten. Daarom zijn er geen *in vivo* interactiestudies uitgevoerd

|                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| 1.3.1                             | Olmesartan     |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | NL-Netherlands |

met bekende remmers en inductoren van het cytochroom P450 enzym en zijn er geen klinische relevante interacties te verwachten tussen olmesartan en geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door de bovenstaande cytochroom P450 enzymen.

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

##### Zwangerschap

Het gebruik van angiotensine-2-receptor antagonisten gedurende het eerste trimester van de zwangerschap wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Het gebruik van angiotensine-2-receptor antagonisten is gecontraïndiceerd gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap.

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar het risico van teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename in het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico met angiotensine-2-receptorantagonisten kan het risico vergelijkbaar zijn bij deze klasse van geneesmiddelen. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een andere anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de angiotensine-2-receptor antagonisten therapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met angiotensine-2-receptor antagonisten onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie.

Het is bekend dat blootstelling aan angiotensine-2-receptor antagonisten gedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydramnïe, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie rubriek 5.3).

Als blootstelling vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Pasgeborenen van wie de moeder angiotensine-2-receptor antagonisten hebben gebruikt dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie rubriek 4.3 en 4.4).

##### Borstvoeding

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van Olmesartan medoxomil Krka tijdens het geven van borstvoeding, wordt Olmesartan medoxomil Krka niet aanbevolen en genieten alternatieve behandelingen met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens borstvoeding de voorkeur, met name wanneer het gaat om het voeden van pasgeborenen of vroeggeborenen.

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

Olmesartan medoxomil Krka heeft een geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid of vermoeidheid kunnen soms voorkomen bij bloeddrukverlagende therapie, welke het reactievermogen kunnen beïnvloeden.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Overzicht van het veiligheidsprofiel:

De bijwerkingen die het meest voorkwamen tijdens een behandeling met Olmesartan medoxomil zijn hoofdpijn (7,7 %), griepachtige symptomen (4,0 %) en duizeligheid (3,7 %).

In placebo-gecontroleerde monotherapie-onderzoeken was duizeligheid de enige bijwerking ondubbelzinnig gerelateerd aan het gebruik van olmesartan (een incidentie van 2,5 % bij olmesartan medoxomil en 0,9 % bij placebo).

|                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| 1.3.1                             | Olmesartan     |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | NL-Netherlands |

De incidentie was ook licht verhoogd in de olmesartan medoxomilgroep 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 %).

Tabeloverzicht van de bijwerkingen:

De bijwerkingen die gemeld werden bij Olmesartan medoxomil gebruik in klinische studies, post-registratie veiligheidsstudies en de spontane meldingen staan in de tabel hieronder samengevat. De volgende terminologie wordt 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 met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| MedDRA<br>Systeem Orgaan Klasse                               | Bijwerking                               | Frequentie   |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------|
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen                            | Thrombocytopenie                         | Soms         |
| Immuunsysteemaandoeningen                                     | Anaphylactische reactie                  | Soms         |
| Voedings- en<br>stofwisselingsstoornissen                     | Hypertriglyceridemie                     | Vaak         |
|                                                               | Hyperuricemie                            | Vaak         |
|                                                               | Hyperkaliëmie                            | Zelden       |
| Zenuwstelselaandoeningen                                      | Duizeligheid                             | Vaak         |
|                                                               | Hoofdpijn                                | Vaak         |
| Evenwichtsorgaan- en<br>ooraandoeningen                       | Vertigo                                  | Soms         |
| Cardiovasculaire aandoeningen                                 | Angina pectoris                          | Soms         |
| Bloedvataandoeningen                                          | Hypotensie                               | Zelden       |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en<br>mediastinum aandoeningen | Bronchitis                               | Vaak         |
|                                                               | Pharyngitis                              | Vaak         |
|                                                               | Hoesten                                  | Vaak         |
|                                                               | Rinitis                                  | Vaak         |
| Maagdarmsstelselaandoeningen                                  | Gastro-enteritis                         | Vaak         |
|                                                               | Diarree                                  | Vaak         |
|                                                               | Buikpijn                                 | Vaak         |
|                                                               | Misselijkheid                            | Vaak         |
|                                                               | Dyspepsie                                | Vaak         |
|                                                               | Braken                                   | Soms         |
|                                                               | Intestinaal angio-oedeem                 | Zelden       |
|                                                               | Sprue-like enteropathy (zie rubriek 4.4) | Zeer zelden  |
| Lever- en galaandoeningen                                     | Auto-immuunhepatitis*                    | Niet bekend  |
| Huid- en onderhuidaandoeningen                                | Exantheem                                | Soms         |
|                                                               | Allergische dermatitis                   | Soms         |
|                                                               | Urticaria                                | Soms         |
|                                                               | Rash                                     | Soms         |
|                                                               | Pruritus                                 | Soms         |
|                                                               | Angioneurotisch oedeem                   | Zelden       |
| Skeletspierstelsel- en<br>bindweefsel-aandoeningen            | Arthritis                                | Vaak         |
|                                                               | Rugpijn                                  | Vaak         |
|                                                               | Skeletpijn                               | Vaak         |
|                                                               | Myalgie                                  | Soms         |
|                                                               | Spierspasmen                             | Zelden       |
| Nier- en urinewegaandoeningen                                 | Hematurie                                | Vaak         |
| PI_Text089995_1                                               | - Updated:                               | Page 8 of 15 |

|                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| 1.3.1                             | Olmesartan     |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | NL-Netherlands |

|                                                       |                                              |        |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------|
|                                                       | 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                                           | Verhoogde leverenzymen                       | Vaak   |
|                                                       | Verhoogd ureum in het bloed                  | Vaak   |
|                                                       | Verhoogd creatine phosphokinase in het bloed | Vaak   |
|                                                       | Verhoogd creatinine in het bloed             | Zelden |

\* 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 rabdomyolyse zijn gemeld bij een tijdelijk gebruik van een angiotensine-II receptorblokker.

#### Bijkomende informatie betreffende specifieke populaties

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

#### *Pediatrische patiënten:*

Tijdens 2 klinische studies werd het veiligheidsprofiel van olmesartan medoxomil onderzocht bij 361 kinderen en jongeren (1 tot 17 jaar oud). Hoewel de aard en de ernst van de bijwerkingen vergelijkbaar zijn met deze bij de volwassenen, is de frequentie van volgende bijwerkingen hoger bij kinderen:

- Epistaxis is een vaak voorkomende bijwerking bij kinderen ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ) die niet bij volwassenen voorkomt.
- Tijdens een dubbel blinde studie van 3 weken was de frequentie van behandelingsgerelateerde duizeligheid en hoofdpijn bijna verdubbeld bij kinderen (6-17 jaar oud) in de groep met hoge doses olmesartan medoxomil. Het algemene veiligheidsprofiel van olmesartan medoxomil bij pediatrie patiënten verschilt niet significant van het profiel bij de volwassenen.

Het totale veiligheidsprofiel van olmesartan bij pediatrie patiënten verschilt niet significant van het veiligheidsprofiel bij volwassenen.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

## **4.9 Overdosering**

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

|                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| 1.3.1                             | Olmesartan     |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | NL-Netherlands |

Er is geen informatie beschikbaar over de dialyseerbaarheid van olmesartan.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Angiotensine-II-receptorantagonisten  
ATC code: C09CA08

#### Werkingsmechanisme/Farmacodynamische effecten

Olmesartan medoxomil is een krachtige, oraal toegediende actieve, selectieve angiotensine II receptor (type AT1) antagonist. De verwachting is dat het alle werkingen van angiotensine II die gemedieerd worden door de AT1 receptor blokkeert, ongeacht de bron of de route van de synthese van angiotensine II. Het selectieve antagonisme van de angiotensine II (AT1) receptoren resulteert in verhoging van de plasmareninespiegels en angiotensine I en II concentraties en enige daling van de plasma-aldosteron concentratie.

Angiotensine II is het primair vaso-actief hormoon van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem en het speelt een veelbetekenende rol in de pathofysiologie van hypertensie via de type 1 (AT1) receptor.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

Een eenmaaldaagse dosering olmesartan medoxomil zorgt voor een effectieve en gelijkmatige verlaging van de bloeddruk gedurende 24 uur. Een eenmaaldaagse dosering gaf soortgelijke dalingen van de bloeddruk als een dosering van tweemaal daags bij dezelfde totale dagelijkse dosis.

Bij continue behandeling wordt 8 weken na de aanvang van de therapie maximale bloeddrukverlaging bereikt, hoewel een aanzienlijk deel van het bloeddrukverlagend effect al na 2 weken behandeling wordt waargenomen. Bij gebruik in combinatie met hydrochloorthiazide is de bloeddrukverlaging additief en wordt de gelijktijdige toediening goed verdragen.

Het effect van olmesartan op mortaliteit en morbiditeit is nog niet bekend.

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

Op het primaire eindpunt, kon de studie een significante vermindering van het risico aantonen voor het ontstaan van microalbuminurie ten voordele van olmesartan. Na correctie voor de BD verschillen, was deze vermindering echter niet langer statistisch significant. 8,2 % (178 op 2160) van de patiënten in de 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 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 aantallen voor niet-fatale beroerte (14 patiënten (0,6 %) vs. 8 patiënten (0,4 %)), niet-fataal myocardinfarct (17 patiënten (0,8 %) vs. 26 patiënten

|                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| 1.3.1                             | Olmesartan     |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | NL-Netherlands |

(1,2 %) en niet-cardiovasculaire mortaliteit (11 patiënten (0,5 %) vs. 12 patiënten (0,5 %)). De algemene mortaliteit met olmesartan was numeriek verhoogd (26 patiënten (1,2 %) vs. 15 patiënten (0,7 %)), wat vooral het gevolg was van het hoger aantal fatale cardiovasculaire aandoeningen.

Het “Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial” (ORIENT) onderzocht het effect van olmesartan op de renale en cardiovasculaire bevindingen bij 577 gerandomiseerde Japanse en Chinese type 2 diabetes patiënten met progressieve nefropathie. Tijdens de mediaan opvolgingsperiode van 3.1 jaar, kregen patiënten ofwel olmesartan ofwel placebo samen met andere antihypertensiva waaronder ACE inhibitoren.

Het primair samengestelde eindpunt (tijd tot de eerste verdubbeling van het serum creatinine, eindstadium renale aandoening, overlijden door alle oorzaken) kwam voor bij 116 patiënten in de olmesartan groep (41,1 %) en 129 patiënten in de placebo groep (45,4 %) (HR 0,97 (95 % CI 0.75 tot 1,24); p=0,791). Het secundair samengestelde cardiovasculair eindpunt kwam voor bij 40 met olmesartan behandelde patiënten (14,2 %) en 53 placebo behandelde patiënten (18,7 %). Dit meervoudig cardiovasculair eindpunt omvatte cardiovasculair overlijden bij 10 (3,5 %) patiënten die olmesartan kregen versus 3 (1,1 %) patiënten die een placebo kregen, algemene mortaliteit 19 (6,7 %) versus 20 (7,0 %), niet-fatale beroerte 8 (2,8 %) versus 11 (3,9 %) en niet-fataal myocardinfarct 3 (1,1 %) versus 7 (2,5 %), respectievelijk.

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

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie. In deze studies werd geen significant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten. ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten. Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

#### Pediatrische patiënten:

Het antihypertensief effect van Olmesartan medoxomil bij pediatrische patiënten werd onderzocht in een gerandomiseerde, dubbel-blinde en placebo gecontroleerde studie bij 302 hypertensiepatiënten tussen 6 en 17 jaar oud.

De studiepopulatie bestond uit een cohort van 112 enkel negroïde patiënten en een gemengd cohort met 190 patiënten van verschillende rassen waaronder 38 negroïde patiënten. De etiologie van de hypertensie was overwegend essentiële hypertensie (87 % bij de negroïde cohort en 67 % in de mix cohort). De patiënten met een lichaamsgewicht tussen 20 en < 35 kg werden willekeurig onderverdeeld in een lagedosisgroep (2,5 mg per dag in 1 innamen) en een hogedosisgroep (20 mg per dag in 1 innamen). De patiënten met een lichaamsgewicht vanaf 35 kg werden willekeurig

|                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| 1.3.1                             | Olmesartan     |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | NL-Netherlands |

onderverdeeld in een lagedosisgroep (5 mg per dag in 1 inname) en een hogedosisgroep (40 mg per dag in 1 inname).

Olmesartan medoxomil verlaagt zowel de systolische als de diastolische bloeddruk significant op een gewicht gecorrigeerde en dosisafhankelijke manier. Zowel bij lage als bij hoge doses olmesartan medoxomil werd de bloeddruk significant verlaagd met 6,6 en 11,9 mmHg respectievelijk t.o.v. de baseline. Dit effect werd ook gezien tijdens de 2 weken durende gerandomiseerde ontwenningfase, waarbij er een significante rebound van de systolische en de diastolische bloeddruk werd waargenomen in de placebo groep t.o.v. de olmesartan medoxomil groep. De behandeling was doeltreffend bij pediatrische patiënten met primaire en secundaire hypertensie. Net als bij de volwassenen was de bloeddrukverlaging minder uitgesproken bij negroïde patiënten.

In dezelfde studie, gedurende een periode van 3 weken in een open-label fase, kregen 59 patiënten (1 tot 5 jaar oud en met een lichaamsgewicht  $\geq 5$  kg) 0,3 mg/kg olmesartan medoxomil in één gift per dag. Dan werden ze gerandomiseerd om ofwel olmesartan medoxomil ofwel een placebo te krijgen tijdens de dubbel-blindfase. Op het einde van de tweede week van de ontwenningfase was de gemiddelde systolische/diastolische bloeddruk op het dalpunt 3/3 mmHg lager in de olmesartan medoxomil groep. Dit bloeddrukverschil was niet statistisch significant (95 % C.I. -2 tot 7/-1 tot 7).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie en distributie

Olmesartan medoxomil is een pro-drug. Het wordt door esterasen in de darmmucosa en in portaal bloed tijdens de absorptie uit het maagdarmkanaal snel omgezet in de farmacologisch actieve metaboliet olmesartan.

Er is geen intact olmesartan medoxomil of een intacte zijketen medoxomil gedetecteerd in het plasma of in excreta. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van olmesartan uit een tabletformulering was 25,6 %.

De gemiddelde piekplasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) van olmesartan wordt bereikt binnen 2 uur na orale dosering met olmesartan medoxomil en de olmesartan plasmaconcentraties stijgen ongeveer lineair bij toenemende enkele orale doseringen tot zo'n 80 mg.

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

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

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

### Biotransformatie en eliminatie

De totale plasmaklaring was 1,3 liter/uur (CV, 19 %) en was relatief langzaam vergeleken met de hepatische bloedstroom (ca. 90 liter/uur). Na een enkele orale dosering  $^{14}C$ -gelabelled olmesartan medoxomil, werd 10 - 16 % van de toegediende radioactiviteit in de urine uitgescheiden (de overgrote meerderheid binnen 24 uur na toediening van de dosis) en de rest in de faeces. Op basis van de systemische beschikbaarheid van 25,6 % kan worden berekend dat geabsorbeerde olmesartan geklaard wordt door zowel excretie via de nieren (ca. 40 %) als hepato-biliaire excretie (ca. 60 %). Alle radioactiviteit werd geïdentificeerd als olmesartan. Geen andere significante metaboliet werd

|                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| 1.3.1                             | Olmesartan     |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | NL-Netherlands |

gevonden. De enterohepatische recycling van olmesartan is minimaal. Omdat een groot deel van olmesartan via de galwegen wordt uitgescheiden, is de toepassing bij patiënten met galwegobstructie gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).

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

#### Farmacokinetische eigenschappen bij speciale populaties

##### *Oudere mensen (65 jaar en ouder):*

Bij hypertensieve patiënten nam de AUC in steady state toe met ca. 35 % bij oudere mensen (65-75 jaar) en met ca. 44 % bij zeer oude mensen ( $\geq 75$  jaar), vergeleken met de jongere leeftijdsgroep. Dit is minstens gedeeltelijk te wijten aan de gemiddelde daling van de nierwerking bij deze patiëntgroep.

##### *Nierinsufficiëntie:*

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

##### *Leverinsufficiëntie:*

Na een enkele orale toediening waren de AUC-waarden van olmesartan respectievelijk 6 % en 65 % hoger bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie vergeleken met gezonde personen uit de controlegroep. Het ongebonden deel van olmesartan 2 uur na inname bij gezonde personen, patiënten met lichte en matige leverinsufficiëntie was resp. 0,26 %, 0,34 % en 0,41 %. Na een herhaalde toediening bij patiënten met een matige leverinsufficiëntie was de AUC 65 % hoger dan bij de controlegroep. De gemiddelde olmesartan C<sub>max</sub>-waarden bij patiënten met leverinsufficiëntie waren vergelijkbaar met deze van de groep met gezonde personen. Olmesartan medoxomil is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2, 4.4).

##### Pediatrische patiënten:

De farmacokinetiek van olmesartan werd onderzocht bij pediatrische hypertensieve patiënten van 1 tot 16 jaar oud. De klaring van olmesartan bij pediatrische patiënten is vergelijkbaar met deze bij volwassen patiënten, na gewichtscorrectie.

Er is geen farmacokinetische informatie beschikbaar over pediatriese patiënten met nierinsufficiëntie.

#### Geneesmiddeleninteracties

##### *Galzuurafscheidend middel colesevelam:*

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

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

Bij chronisch toxiciteitsonderzoek bij ratten en honden vertoonde olmesartan medoxomil soortgelijke effecten als andere AT1 receptor antagonisten en ACE-remmers: toename van ureum (BUN, Blood Urea Nitrogen) en creatinine (via functionele veranderingen aan de nieren veroorzaakt door het blokkeren van AT1 receptoren) in het bloed; vermindering van het hartgewicht; reductie van de rode

|                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| 1.3.1                             | Olmesartan     |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | NL-Netherlands |

bloedcel parameters (erythrocyten, haemoglobine, haematocriet); histologische indicaties van nierbeschadiging (regeneratieve lesies van het nierepitheel, verdikking van het basaalmembraan, tubulaire dilatatie). Deze bijwerkingen, die veroorzaakt worden door de farmacologische werking van olmesartan medoxomil, zijn ook opgetreden bij preklinische proeven met andere AT1 receptor antagonisten en ACE-remmers en zij kunnen worden verminderd door gelijktijdige orale toediening van natriumchloride.

In beide diersoorten werd een toename van de plasma-activiteit van renine en een hypertrofie/hyperplasie van de juxtaglomerulaire cellen in de nier waargenomen. Deze wijzigingen, die een kenmerkend effect van de klasse van de ACE-remmers en van andere antagonisten van de AT1-receptoren zijn, zouden klinisch niet significant te zijn.

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

Olmesartan medoxomil was niet carcinogeen, noch bij ratten in een 2 jaar durende studie, noch bij muizen in twee 6 maanden durende carcinogeniciteitsstudies waarbij transgene modellen gebruikt werden.

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

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### Kern van de tablet:

Microkristallijne cellulose  
Lactosemonohydraat  
Laag gesubstitueerde hydroxypropylcellulose  
Magnesiumstearaat

#### Filmomhulling:

Titaniumdioxide  
Talk  
Macrogol 3000  
Poly(vinyl alcohol)

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

|                                   |                |
|-----------------------------------|----------------|
| 1.3.1                             | Olmesartan     |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | NL-Netherlands |

3 jaar

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

Blisterverpakkingen (OPA/Al/PVC folie, ondoorzichtig Al-folie): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 en 100 filmomhulde tabletten in een doos.

Tabletcontainer (HDPE - ondoorzichtig), schroefdop (PP) met droogmiddel: 100 filmomhulde tabletten in een doos.

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

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

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

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

RVG 117475 Olmesartan medoxomil Krka 10 mg filmomhulde tabletten

RVG 117476 Olmesartan medoxomil Krka 20 mg filmomhulde tabletten

RVG 117477 Olmesartan medoxomil Krka 40 mg filmomhulde tabletten

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 september 2016

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

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8; 20 maart 2025