

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Olmesartan medoxomil Jubilant 10 mg, filmomhulde tabletten

Olmesartan medoxomil Jubilant 20 mg, filmomhulde tabletten

Olmesartan medoxomil Jubilant 40 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Olmesartan medoxomil

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg olmesartan medoxomil.

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg olmesartan medoxomil.

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg olmesartan medoxomil.

Hulpstof met bekend effect:

Olmesartan medoxomil Jubilant 10 mg, filmomhulde tabletten: elke filmomhulde tablet bevat 61,6 mg lactosemonohydraat

Olmesartan medoxomil Jubilant 20 mg, filmomhulde tabletten: elke filmomhulde tablet bevat 123,2 mg lactosemonohydraat

Olmesartan medoxomil Jubilant 40 mg, filmomhulde tabletten: elke filmomhulde tablet bevat 246,4 mg lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Olmesartan medoxomil Jubilant 10 mg: witte, ronde filmomhulde tabletten van ongeveer 6,6 mm doorsnede en 3,3 mm dikte, met “C9” gestempeld aan één zijde.

Olmesartan medoxomil Jubilant 20 mg: witte, ronde filmomhulde tabletten van ongeveer 8,6 mm doorsnede en 3,85 mm dikte, met “D1” gestempeld aan één zijde.

Olmesartan medoxomil Jubilant 40 mg: witte, ovale filmomhulde tabletten van ongeveer 4,95 mm dik, 15,25 mm lang en 7,15 mm breed, met “466” gestempeld aan één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

Behandeling van hypertensie bij kinderen en jongeren van 6 tot 18 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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 zeer duidelijk aanwezig binnen 2 weken na aanvang van de therapie en is ongeveer 8 weken na aanvang van de therapie maximaal. Dit moet men in gedachten houden wanneer voor een patiënt een dosisverhoging overwogen wordt.

Ouderen (65 jaar of ouder)

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

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 rubrieken 4.4, 5.2).

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 nauwkeurig 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 aangewend worden bij patiënten met een galwegobstructie (zie 4.3).

Pediatrische patiënten

Kinderen en jongeren vanaf 6 tot 18 jaar

De aanbevolen startdosis van olmesartan medoxomil bij kinderen vanaf 6 tot 18 jaar is 10 mg olmesartan medoxomil eenmaal daags. Kinderen bij wie de bloeddruk niet voldoende is gecontroleerd met deze dosis mogen een hogere dosis olmesartan medoxomil tot 20 mg eenmaal daags krijgen. Wanneer extra bloeddrukverlaging nodig is bij kinderen die > 35 kg

wegen, mag de dosis olmesartan medoxomil tot maximaal 40 mg worden verhoogd. Bij kinderen die < 35 kg wegen, 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 huidige beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 4.8 en 5.1, maar er kan geen doseringsaanbeveling worden gedaan.

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

Wijze van toediening:

Om de therapietrouw te vergroten, wordt het aanbevolen om Olmesartan medoxomil Jubilant 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 stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

Galwegobstructie (zie rubriek 5.2).

Het gelijktijdige gebruik van Olmesartan medoxomil Jubilant met aliskirenbevattende middelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubriek 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Intravasculaire volumedepletie:

Symptomatische hypotensie, vooral na de eerste dosering, 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-aldosteron systeem

Bij patiënten bij wie de vasculaire tonus en nierfunctie voornamelijk van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteron systeem 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 antagonisten.

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-aldosteron systeem 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 rubrieken 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).

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen gegevens beschikbaar wat betreft patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Hierom 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-aldosterone systeem beïnvloeden, kunnen hyperkaliëmie veroorzaken.

Het risico, welk mogelijk 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-baten analyse en overweeg alternatieve behandelingen alvorens het gelijktijdig gebruik van verschillende geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosterone systeem beïnvloeden te overwegen (zie ook onderstaande 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-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 (bijv. infectieziekten), cellyse (bvb, acute ischemie van een ledemaat, rhabdomyolyse, uitgebreid trauma).

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

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

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het

gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

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

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

Lithium

Zoals met andere angiotensine II antagonisten, 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 speciale 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:

Zeer zelden komt bij patiënten die olmesartan nemen een ernstige vorm van chronische diarree met substantieel gewichtsverlies voor. De klachten beginnen van enkele maanden tot jaren na het opstarten van de therapie en worden mogelijk veroorzaakt door een lokaal vertraagde overgevoeligheidsreactie.

Een intestinale biopsie bij de patiënten toonde vaak een villi atrofie aan. Indien een patiënt deze symptomen ontwikkelt tijdens een behandeling met olmesartan, en wanneer er geen andere etiologie uitgesproken aanwezig is, moet de olmesartan therapie onmiddellijk gestaakt worden en mag deze niet heropgestart worden. Indien de diarree niet verbetert tijdens de week die volgt op het stopzetten van de olmesartan therapie moet overwogen worden om een specialist te raadplegen (bv. Gastro-enteroloog).

Etnische verschillen

Net als voor alle andere angiotensine II antagonisten geldt, is het bloeddruk-verlagend effect van olmesartan medoxomil iets minder sterk bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten, mogelijk vanwege een hogere prevalentie van een lage reninestatus bij de negroïde hypertensieve populatie.

Zwangerschap:

Tijdens de zwangerschap dient een behandeling met een angiotensine-II antagonisten niet opgestart te worden. Patiënten die plannen zwanger te worden moeten worden overgeschakeld op alternatieve anti-hypertensie behandelingen met een bewezen veiligheidsprofiel bij gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij het voortzetten van de behandeling met angiotensine-II antagonisten noodzakelijke wordt geacht. Wanneer een zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met angiotensine-II antagonisten onmiddellijk gestaakt te worden en zal, indien nodig, met een alternatieve behandeling gestart worden (zie rubrieken 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.

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met een erfelijke aandoening voor galactose intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

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

NSAID's (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs)

NSAID's (inclusief acetylsalicylzuur) in doseringen > 3 g/dag (evenals COX-2 remmers) en angiotensine II antagonist kunnen synergistisch werken door verlaging van de glomerulaire filtratie. Het risico bij gelijktijdig gebruik van NSAID's en angiotensine II antagonist 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 antagonist verminderen, met een verminderde effectiviteit als gevolg.

Colesevelam, galzuur afscheidende component:

Bij gelijktijdige toediening met de galzuur afscheidende component Colesevelam hydrochloride vermindert de systemische blootstelling en piek plasmaconcentratie van olmesartan en het vermindert de t_{1/2}.

De geneesmiddeleninteractie daalt wanneer olmesartan medoxomil ten minste 4 uur voor colesevelam hydrochloride toegediend werd. Het moet overwogen worden om olmesartan medoxomil ten minste 4 uur voor colesevelam hydrochloride toe te dienen (Zie rubriek 5.2).

Overigen

Na behandeling met 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.

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 antagonisten. 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/aluminium hydroxide), 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 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-II antagonisten is niet aan te raden tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Het gebruik van angiotensine-II antagonisten is gecontra-indiceerd in het tweede en derde trimester van een zwangerschap (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Er is geen sluitend epidemiologisch bewijs voor een risico op teratogeniciteit na blootstelling aan een ACE-inhibitor gedurende het eerste trimester van de zwangerschap; desalniettemin is een lichte verhoging van dit risico niet uit te sluiten. Zo lang er geen gecontroleerde

epidemiologische gegevens beschikbaar zijn over het risico met angiotensine-II antagonist kunnen gelijkaardige risico's voor deze klasse bestaan.

Patiënten die plannen zwanger te worden zouden overgeschakeld moeten worden op een alternatieve anti-hypertensieve behandeling met een bewezen veiligheidsprofiel bij zwangerschap, tenzij de continuering van de angiotensine-II antagonist therapie essentieel is. Wanneer een zwangerschap vastgesteld wordt, zou de angiotensine-II antagonist therapie onmiddellijk moeten gestopt worden en, indien nodig, zal met een andere therapie gestart moeten worden.

Het is bekend dat blootstelling aan een angiotensine-II antagonist therapie gedurende het 2e en 3e trimester van de zwangerschap humane fetotoxiciteit (verminderde nierwerking, oligohydramnios, vertraagde ossificatie van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan veroorzaken (zie ook 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek).

Een ultrasound onderzoek van de nierfunctie en schedel is aan te raden als er blootstelling geweest is aan een angiotensine-II antagonist vanaf het 2e trimester van de zwangerschap. Kinderen van moeders die een angiotensine-II antagonist genomen hebben moeten nauwkeurig gemonitord worden voor 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 olmesartan wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Bij gebrek aan informatie, is het gebruik van Olmesartan medoxomil Jubilant tijdens de borstvoeding af te raden en gaat de voorkeur uit naar alternatieve therapieën met een beter bewezen veiligheidsprofiel tijdens de borstvoeding, zeker wanneer het een pasgeborene of vroeggeborene betreft.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Overzicht van het veiligheidsprofiel:

De bijwerkingen die het meest voorkwamen tijdens een behandeling met olmesartan filmomhulde tabletten 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).

De incidentie was ook lichtjes verhoogd in de olmesartan medoxomil groep vergeleken met de placebo groep 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 gebruik van olmesartan filmomhulde tabletten in klinische studies, post-registratie veiligheidsstudies en de spontane meldingen staan in de tabel hieronder samengevat.

De volgende terminologie werd gebruikt om de frequentie van de bijwerkingen te bepalen:

zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak

($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer

zelden ($< 1/10.000$).

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	trombocytopenie	soms
Immuunsysteemaandoeningen	anafylactische reactie	soms
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	hypertriglyceridemie	vaak
	hyperurikemie	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
	pharyngitis	vaak
	hoesten	vaak
	rinitis	vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen	gastro-enteritis	vaak
	diarree	vaak
	buikpijn	vaak
	misselijkheid	vaak
	dyspepsie	vaak
	braken	soms
	“spruw-achtige” 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
	urinewegsinfectie	vaak
	acuut nierfalen	zelden
	nierinsufficiëntie	zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	pijn	vaak
	pijn op de borst	vaak
	perifeer oedeem	vaak
	influenza-achtige verschijnselen	vaak
	vermoeidheid	vaak
	gezichtsoedeem	soms
	asthenie	soms
	malaise	soms
	lethargie	zelden
	Onderzoeken	leverenzymen verhoogd
bloedureum verhoogd		vaak
creatinefosfokinase in bloed verhoogd		vaak
bloedcreatinine verhoogd		zelden

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

Een enkel geval van rhabdomyolyse werd gemeld bij een tijdelijk gebruik van een angiotensine-II receptorblokker.

Bijkomende informatie betreffende specifieke populaties

Pediatrische patiënten:

De veiligheid van olmesartan medoxomil werd beoordeeld bij 361 kinderen en adolescenten in de leeftijd van 1-17 jaar in 2 klinische onderzoeken. Hoewel de aard en de ernst van de bijwerkingen vergelijkbaar zijn met die bij volwassenen, komen de volgende bijwerkingen bij kinderen in hogere frequentie voor:

- Epistaxis is bij kinderen een vaak voorkomende bijwerking (d.w.z. $\geq 1/100$ tot $< 1/10$), die niet gerapporteerd werd bij volwassenen.
- Tijdens de 3 weken dubbelblind onderzoek verdubbelde de incidentie van duizeligheid en hoofdpijn tijdens de behandeling bij kinderen van 6-17 jaar oud in de groep met hoge dosis olmesartan medoxomil.

Het algehele veiligheidsprofiel van olmesartan medoxomil bij pediatrische patiënten vertoont geen significante verschillen met het veiligheidsprofiel bij volwassenen.

Bejaarden (65 jaar of ouder):

Bij oudere mensen 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: 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.

Er is geen informatie beschikbaar over de dialyseerbaarheid van olmesartan.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Angiotensine II antagonisten, ATC code: C09C A08

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-aldosteron systeem 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 inhibitoren 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 tot de placebo behandeling (15 patiënten (0.7%) vs. 3 patiënten (0.1%)), dit ondanks vergelijkbare ratios voor niet-fatale stroke (14 patiënten (0.6%) vs. 8 patiënten (0.4%)), niet-fataal 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 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 waarneembare nefropathie. Tijdens de mediaan opvolgingsperiode van 3.1 jaar, kregen patiënten ofwel olmesartan ofwel placebo samen met andere antihypertensiva waaronder ACE inhibitoren. Het primair meervoudige eindpunt (tijd tot de eerste verdubbeling van het serum creatinine, eind-stadium renale aandoening, overlijden door alle oorzaken) kwam voor bij 116 patiënten in de olmesartan groep (41.1%) en 129 patiënten in de placebo groep (45.4%) (HR 0.97 (95% BI 0.75 to 1.24); p=0.791). Het secundair meervoudige cardiovasculair eindpunt kwam voor bij 40 met olmesartan behandelde patiënten (14.2%) en 53 placebo behandelde patiënten (18.7%). Dit meervoudig cardiovasculair eindpunt omvatte cardiovasculair overlijden bij 10 (3.5%) patiënten die olmesartan kregen versus 3 (1.1%) patiënten die een placebo kregen, algemene mortaliteit 19 (6.7%) versus 20 (7.0%), niet-fatale stroke 8 (2.8%) versus 11 (3.9%) en niet-fataal myocardinfarct 3 (1.1%) versus 7 (2.5%), respectievelijk.

Pediatrische patiënten

Het bloeddrukverlagende effect van olmesartan medoxomil bij pediatrische patiënten werd bestudeerd in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 302 hypertensieve patiënten van 6-17 jaar. De onderzoekspopulatie bestond uit een cohort van 112 zwarte patiënten en een cohort van 190 patiënten met een gemengde etnische achtergrond

onder wie 38 zwarte patiënten. De etiologie van de hypertensie was in de meeste gevallen essentiële hypertensie (87% van het zwarte cohort en 67% van het gemengde cohort). Patiënten met een gewicht tussen 20 en <35 kg werden gerandomiseerd naar 2,5 mg (lage dosis) of 20 mg (hoge dosis) olmesartan medoxomil een maal daags en patiënten met een gewicht ≥ 35 kg werden gerandomiseerd naar 5 mg (lage dosis) of 40 mg (hoge dosis) olmesartan medoxomil eenmaal daags. Na aanpassing voor het gewicht gaf olmesartan medoxomil een dosisafhankelijke, significante verlaging van zowel systolische als diastolische bloeddruk. In de lage en de hoge dosering gaf olmesartan medoxomil een significante verlaging van de systolische bloeddruk met respectievelijk 6,6 en 11,9 mmHg ten opzichte van baseline. Dit effect werd ook waargenomen tijdens de gerandomiseerde onttrekkingsfase van 2 weken, waarin de gemiddelde systolische en diastolische bloeddruk in de placebogroep een statistisch significante rebound vertoonden in vergelijking met de olmesartangroep. De behandeling was effectief bij pediatrie patiënten met zowel primaire als secundaire hypertensie. Net als in de volwassen populaties was de bloeddrukverlaging bij de zwarte patiënten minder duidelijk.

In het zelfde onderzoek kregen 59 patiënten in de leeftijd van 1 tot 5 jaar met een gewicht ≥ 5 kg eenmaal daags 0,3 mg/kg olmesartan medoxomil gedurende drie weken in een openlabelfase, waarna ze gerandomiseerd werden tot olmesartan medoxomil of placebo in een dubbelblinde fase. In de groep die gerandomiseerd werd tot olmesartan medoxomil was de gemiddelde dalwaarde van de systolische/diastolische bloeddruk aan het einde van de tweede onttrekkingsweek 3/3 mmHg lager; dit verschil was niet statistisch significant (95% B.I. -2 tot 7/-1 tot 7).

Bijkomende informatie:

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

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eindorgaanschade. VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.

In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen bij patiënten met diabetische nefropathie.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

Olmesartan medoxomil is een pro-drug. Het wordt snel door esterasen in de darmmucosa en in portaal bloed tijdens de absorptie uit het maagdarmkanaal omgezet in de farmacologisch actieve 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 geslachtsgerelateerde 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 dosering 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 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 uiteindelijke 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 herhaald doseren. De renale klaring was circa 0,5 - 0,7 liter per uur en deze was dosisonafhankelijk.

Farmacokinetische eigenschappen bij speciale populaties

Ouderen (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 (≥ 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_{\max} -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 rubrieken 4.2, 4.4).

Pediatrische patiënten:

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

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

Geneesmiddelen interacties

Galzuur afscheidende component colesevelam:

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij chronisch toxiciteitsonderzoek bij ratten en honden vertoonde olmesartan medoxomil soortgelijke effecten als andere AT_1 receptor antagonist 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 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-inhibitoren en van andere antagonistenvan de AT₁-receptoren zijn, zouden klinisch niet significant te zijn.

Net als bij andere AT₁ receptor antagonistenvan 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 antagonistenvan 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

Tabletkern

Microkristallijne cellulose

Lactosemonohydraat

Hydroxypropylcellulose

Weinig gesubstitueerd hydroxypropylcellulose

Magnesiumstearaat

Tabletomhulling

Titaniumdioxide (E 171)

Talk

Hypromellose

Hydroxypropylcellulose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Gelamineerde OPA/aluminium/pvc/aluminium blisterverpakking.
Verpakkingen van 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 of 100 filmomhulde tabletten.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Jubilant Pharmaceuticals nv
Axxes Business Park
Guldensporenpark 22 – Block C
9820 Merelbeke
België

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

Olmesartan medoxomil Jubilant 10 mg is ingeschreven in het register onder RVG 115532.
Olmesartan medoxomil Jubilant 20 mg is ingeschreven in het register onder RVG 115533.
Olmesartan medoxomil Jubilant 40 mg is ingeschreven in het register onder RVG 115534.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 augustus 2015
Datum van laatste verlenging: 17 september 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5 en 5.2: 12 april 2024.