

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Olmesartan medoxomil Sandoz 10 mg, filmomhulde tabletten
Olmesartan medoxomil Sandoz 20 mg, filmomhulde tabletten
Olmesartan medoxomil Sandoz 40 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Olmesartan medoxomil Sandoz 10 mg, filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg olmesartan medoxomil.
Hulpstof met bekend effect: 55,525 mg lactosemonohydraat.

Olmesartan medoxomil Sandoz 20 mg, filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg olmesartan medoxomil.
Hulpstof met bekend effect: 111,050 mg lactosemonohydraat.

Olmesartan medoxomil Sandoz 40 mg, filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg olmesartan medoxomil.
Hulpstof met bekend effect: 222,100 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Olmesartan medoxomil Sandoz 10 mg, filmomhulde tabletten

Witte, ronde, biconvexe filmomhulde tablet, met aan één kant de inscriptie "10".
Afmeting: 6,4-6,7 mm.

Olmesartan medoxomil Sandoz 20 mg, filmomhulde tabletten

Witte, ronde, biconvexe filmomhulde tablet, met aan één kant de inscriptie "20".
Afmeting: 8,5-8,8 mm.

Olmesartan medoxomil Sandoz 40 mg, filmomhulde tabletten

Witte, ovale, biconvexe filmomhulde tablet, met aan één kant de inscriptie "40".
Afmeting: 14,9-15,3 mm x 7-7,3 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen aanvangsdosering van olmesartan medoxomil is eenmaal daags 10 mg. Bij patiënten bij wie de bloeddruk met deze dosis niet voldoende onder controle is, kan de dosis verhoogd worden tot de optimale dosis van eenmaal daags 20 mg. Als verdere verlaging van de bloeddruk nodig is, kan de dosis olmesartan medoxomil verhoogd worden tot maximaal 40 mg per dag, of kan hydrochloorthiazide toegevoegd worden.

Het antihypertensieve effect van olmesartan medoxomil is grotendeels aanwezig binnen twee weken na het begin van de behandeling en is ongeveer acht weken na het begin van de behandeling maximaal. Dit dient men zich te realiseren als dosisverhoging overwogen wordt.

Ouderen (65 jaar of ouder)

Dosisaanpassing is bij ouderen over het algemeen niet nodig (zie hieronder voor doseringsaanbevelingen bij patiënten met een verminderde nierfunctie). Wanneer verhoging naar de maximale dosis van 40 mg per dag nodig is, moet de bloeddruk zorgvuldig gecontroleerd worden.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van 20-60 ml/min) is de maximale dosis eenmaal daags 20 mg olmesartan medoxomil, vanwege de beperkte ervaring met hogere doses bij deze patiëntengroep. Bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <20 ml/min) wordt het gebruik van olmesartan medoxomil niet aanbevolen, omdat er slechts beperkte ervaring is met deze patiëntengroep (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een lichte leverinsufficiëntie is aanpassing van de doseringsaanbevelingen niet nodig. Bij patiënten met een matige leverinsufficiëntie wordt een aanvangsdosis van eenmaal daags 10 mg olmesartan medoxomil aanbevolen en mag de maximale dosis niet hoger zijn dan eenmaal daags 20 mg. Zorgvuldige controle van de bloeddruk en nierfunctie wordt aanbevolen bij patiënten met leverinsufficiëntie die ook al diuretica en/of andere antihypertensiva krijgen. Er is geen ervaring met olmesartan medoxomil bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie, daarom wordt het gebruik ervan niet aangeraden bij deze patiëntengroep (zie rubriek 4.4 en 5.2). Olmesartan medoxomil mag niet gebruikt worden bij patiënten met een galwegobstructie (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

Kinderen en adolescenten van 6 tot 18 jaar

De aanbevolen aanvangsdosering van olmesartan medoxomil voor kinderen van 6 tot 18 jaar is eenmaal daags 10 mg. Bij kinderen bij wie de bloeddruk met deze dosis niet voldoende onder controle is, kan de dosis verhoogd worden tot eenmaal daags 20 mg. Als verdere verlaging van de bloeddruk nodig is, kan de dosis olmesartan medoxomil bij kinderen die >35 kg wegen, verhoogd worden tot maximaal 40 mg per dag. Bij kinderen die <35 kg wegen, mag de dagelijkse dosis niet hoger zijn dan 20 mg.

Andere pediatrisch patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Olmesartan medoxomil Sandoz bij kinderen van 1 tot 5 jaar zijn niet vastgesteld. De tot op heden beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8 en 5.1, maar doseringsadviezen kunnen niet gegeven worden.

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

Wijze van toediening

Ter bevordering van de therapietrouw wordt aanbevolen om Olmesartan medoxomil Sandoz iedere dag op ongeveer hetzelfde tijdstip in te nemen, bijvoorbeeld bij het ontbijt. Het middel kan met of zonder voedsel worden ingenomen. De tablet moet met een voldoende hoeveelheid vloeistof worden ingenomen (bijv. een glas water). Er mag niet op de tablet gekauwd worden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één 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)
- Gelijktijdig gebruik van Olmesartan medoxomil Sandoz met aliskiren-bevattende geneesmiddelen 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 kan voorkomen, vooral na de eerste dosis, bij patiënten met volume- en/of natriumdepletie als gevolg van behandeling met een sterk werkend diureticum, een zoutarm dieet, diarree of braken. Deze condities dienen voor toediening van olmesartan medoxomil gecorrigeerd te worden.

Overige condities met stimulatie van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem

Bij patiënten bij wie de vaattonus en nierfunctie voornamelijk afhankelijk zijn van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (bijv. patiënten met ernstig congestief hartfalen of onderliggende nierziekten, waaronder nierarteriestenose), is behandeling met andere geneesmiddelen die op dit systeem inwerken, gepaard gegaan met acute hypotensie, azotemie, oligurie of, in zeldzame gevallen, acuut nierfalen. De mogelijkheid van soortgelijke effecten met angiotensine-II-receptorantagonisten kan niet worden uitgesloten.

Renovasculaire hypertensie

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

Nierinsufficiëntie en niertransplantatie

Wanneer olmesartan medoxomil gebruikt wordt bij patiënten met nierinsufficiëntie, wordt periodieke controle van het serumkalium en serumcreatinine aanbevolen. Het gebruik van olmesartan medoxomil wordt niet aangeraden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 20 ml/min) (zie rubriek 4.2 en 5.2). Er is geen ervaring met toediening van olmesartan medoxomil aan patiënten die

recent een niertransplantatie hebben ondergaan of aan patiënten met nierinsufficiëntie in het eindstadium (d.w.z. met een creatinineklaring <12 ml/min).

Leverinsufficiëntie

Er is geen ervaring bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, en daarom wordt het gebruik van olmesartan medoxomil bij deze patiëntengroep niet aangeraden (zie rubriek 4.2 voor doseringsaanbevelingen bij patiënten met licht of matige leverinsufficiëntie).

Hyperkaliëmie

Het gebruik van geneesmiddelen die inwerken op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, kan hyperkaliëmie veroorzaken.

Het risico, dat fataal kan zijn, is hoger bij ouderen, bij patiënten met nierinsufficiëntie en bij patiënten met diabetes, bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met andere geneesmiddelen die het kaliumniveau kunnen verhogen en/of bij patiënten met bijkomende aandoeningen.

Maak een risico-batenanalyse en overweeg andere mogelijkheden alvorens gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die inwerken op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem te overwegen (zie ook hieronder “Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)”).

De belangrijkste in overweging te nemen risicofactoren voor hyperkaliëmie zijn:

- Diabetes, nierinsufficiëntie, leeftijd (>70 jaar)
- Gelijktijdig gebruik met een of meer andere geneesmiddelen die inwerken op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem en/of kaliumsupplementen. Sommige geneesmiddelen of geneesmiddelklassen kunnen hyperkaliëmie uitlokken: kaliumbevattende zoutvervangers, kaliumsparende diuretica, ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten, niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (waaronder selectieve COX-2-remmers), heparine, immunosuppressoren zoals ciclosporine of tacrolimus, trimethoprim
- Bijkomende aandoeningen, in het bijzonder dehydratie, acute decompensatio cordis, metabole acidose, verslechtering van de nierfunctie, plotselinge verslechtering van de toestand van de nieren (bijv. infectieziekten), cellyse (bijv. acute lidischemie, rhabdomyolyse, uitgebreid trauma).

Bij risicopatiënten wordt een nauwgezette controle van het serumkalium aanbevolen (zie rubriek 4.5).

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

Er is bewijs dat gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie (waaronder acuut nierfalen) verhoogt. Dubbele blokkade van RAAS door gecombineerd 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 mogen niet gelijktijdig worden gebruikt bij patiënten met diabetische nefropathie.

Lithium

Net als geldt voor andere angiotensine-II-receptorantagonisten, wordt gecombineerd gebruik van lithium en olmesartan medoxomil niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Aorta- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Net als bij andere vasodilatoren is bijzondere voorzichtigheid geboden bij patiënten met aorta- en mitralisklepstenose of obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

Primair aldosteronisme

Patiënten met primair aldosteronisme reageren over het algemeen niet op antihypertensiva die werken door remming van het renine-angiotensinesysteem. Het gebruik van olmesartan medoxomil wordt daarom bij deze patiënten niet aangeraden.

Spruw-achtige enteropathie

In zeer zeldzame gevallen is ernstige chronische diarree met aanzienlijk gewichtsverlies gemeld bij patiënten die enkele maanden tot jaren olmesartan hadden gebruikt. Dit wordt mogelijk veroorzaakt door een plaatselijke vertraagde overgevoeligsreactie. Een intestinale biopsie bij deze patiënten toonde vaak een villusatrofie 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 bij alle andere angiotensine-II-antagonisten is het bloeddrukverlagende effect van olmesartan medoxomil bij negroïde patiënten iets kleiner dan bij niet-negroïde patiënten, mogelijk door een hogere prevalentie van een lage reninestatus bij de negroïde hypertensieve populatie.

Zwangerschap

Therapie met angiotensine-II-receptorantagonisten mag niet gestart worden tijdens de zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen, moeten overgezet worden op een andere antihypertensieve therapie, met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij het voortzetten van de therapie met angiotensine-II-receptorantagonisten noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met angiotensine-II-receptorantagonisten onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een andere therapie (zie rubriek 4.3 en 4.6).

Overige

Net als bij andere antihypertensiva kan een excessieve bloeddrukdaling bij patiënten met ischemische hartziekte of een ischemische cerebrovasculaire aandoening leiden tot een myocardinfarct of een beroerte.

Bijzondere waarschuwingen met betrekking tot hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op olmesartan medoxomil

Andere antihypertensiva

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

ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten of aliskiren

Gegevens uit klinisch onderzoek laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) door gecombineerd gebruik van ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten of aliskiren gepaard gaat met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en nierfunctievermindering (waaronder acuut nierfalen), vergeleken met het gebruik van een enkel middel dat inwerkt op het RAAS (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.1).

Kaliumsupplementen en kaliumsparende diuretica

Gebaseerd op de ervaring met het gebruik van andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem inwerken, is het mogelijk dat gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutvervangers of andere geneesmiddelen die het serumkalium kunnen verhogen (bijv. heparine), leidt tot een stijging van het serumkalium (zie rubriek 4.4). Dergelijk gelijktijdig gebruik wordt daarom niet aanbevolen.

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

NSAID's (waaronder acetylsalicylzuur in doses >3 g/dag en ook COX-2-remmers) en angiotensine-II-receptorantagonisten kunnen synergistisch werken doordat ze de glomerulaire filtratie verlagen. Het risico bij gelijktijdig gebruik van NSAID's en angiotensine-II-antagonisten bestaat uit het optreden van acuut nierfalen. Het wordt aangeraden aan het begin van de behandeling de nierfunctie en de algemene hydratietoestand van de patiënt te controleren. Verder kan gelijktijdige behandeling het antihypertensieve effect van angiotensine-II-receptorantagonisten verminderen, met een verminderde werkzaamheid van deze middelen als gevolg.

Colesevelam, een galzuurafscheidend middel

Gelijktijdig gebruik van het galzuurafscheidende middel colesevelam hydrochloride vermindert de systemische blootstelling aan en de maximale plasmaconcentratie van olmesartan en verlaagt de $t_{1/2}$. De geneesmiddelinteractie verminderde wanneer olmesartan medoxomil ten minste 4 uur voor colesevelam werd toegediend. Daarom moet overwogen worden om olmesartan medoxomil ten minste 4 uur voor colesevelam hydrochloride toe te dienen (zie rubriek 5.2).

Overige

Na behandeling met een antacidum (aluminium-magnesiumhydroxide) 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

Een reversibele stijging van de serumconcentratie en de toxiciteit van lithium is gemeld bij gelijktijdige toediening van lithium met angiotensineconverteerend enzymremmers en angiotensine-II-antagonisten. Daarom wordt gecombineerd gebruik van olmesartan medoxomil en lithium niet

aanbevolen (zie rubriek 4.4). Als gecombineerd gebruik noodzakelijk blijkt, dient het serumgehalte van lithium zorgvuldig gecontroleerd te worden.

Overige

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 gezien, en in het bijzonder had olmesartan medoxomil geen significant effect op de farmacokinetiek of de farmacodynamiek van warfarine of de farmacokinetiek van digoxine.

In vitro had olmesartan geen klinisch relevante remmende werking op de humane cytochroom P450-enzymen 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4, en had het nauwelijks of geen inducerend effect op de activiteiten van cytochroom P450 bij ratten. Daarom zijn er geen *in vivo* interactiestudies uitgevoerd met bekende remmers en induceerders van cytochroom P450-enzymremmers, en worden er geen klinisch relevante interacties verwacht tussen olmesartan en geneesmiddelen die door bovenstaande cytochroom P450-enzymen gemetaboliseerd worden.

Pediatriische populatie

Interactie studies zijn alleen uitgevoerd bij volwassenen.
Het is niet bekend of de interacties bij kinderen te vergelijken zijn met deze bij volwassenen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Er is geen sluitend epidemiologisch bewijs voor een risico op teratogeniteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een lichte verhoging van dit risico is echter niet uit te sluiten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico van angiotensine-II-antagonisten, is het mogelijk dat dergelijke risico's bestaan voor deze klasse geneesmiddelen. Patiënten die zwanger willen worden, moeten overgezet worden op een andere antihypertensieve behandeling, met een bewezen veiligheidsprofiel bij zwangerschap, tenzij voortzetting van de behandeling met angiotensine-II-antagonisten essentieel geacht wordt. Wanneer een zwangerschap vastgesteld wordt, dient de behandeling met angiotensine-II-antagonisten onmiddellijk gestaakt te worden en moet zo nodig een andere therapie worden gestart.

Het is bekend dat blootstelling aan angiotensine-II-antagonisten tijdens het tweede en derde trimester humane fetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydrannie, vertraagde ossificatie van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan veroorzaken (zie rubriek 5.3).

Een ultrasoon onderzoek van nierfunctie en schedel is aan te raden als blootstelling aan angiotensine-II-antagonisten is opgetreden vanaf het tweede trimester van de zwangerschap.

Kinderen van moeders die angiotensine-II-antagonisten hebben gebruikt, moeten zorgvuldig geobserveerd worden op hypotensie (zie ook rubriek 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Olmesartan wordt uitgescheiden in de melk van zogende ratten, maar het is niet bekend of olmesartan worden uitgescheiden in humane melk. Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van olmesartan tijdens de periode van borstvoeding, wordt het gebruik niet aangeraden en gaat de voorkeur uit naar andere behandelingen met een beter bewezen veiligheidsprofiel tijdens de periode van borstvoeding, vooral wanneer het een pasgeboren of te vroeg geboren kind betreft.

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

Olmesartan medoxomil Sandoz heeft een kleine of matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid en vermoeidheid kunnen soms optreden bij patiënten die antihypertensiva gebruiken, en in dat geval kan het reactievermogen verminderd zijn.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die het vaakst gemeld werden tijdens behandeling met olmesartan medoxomil zijn hoofdpijn (7,7%), griepachtige symptomen (4,0%) en duizeligheid (3,7%).

In placebogecontroleerde monotherapie-onderzoeken was de enige bijwerking die ondubbelzinnig verband hield met de behandeling duizeligheid (incidentie met olmesartan medoxomil 2,5% en met placebo 0,9%).

Ook de incidentie van hypertriglyceridemie (2,0% versus 1,1%) en van gestegen creatinefosfokinase (1,3% versus 0,7%) was iets hoger met olmesartan medoxomil dan met placebo.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen van olmesartan medoxomil gemeld in klinische studies, post-registratie veiligheidsstudies en spontane meldingen worden in onderstaande tabel samengevat.

De volgende terminologie is gebruikt om de frequentie van de bijwerkingen te bepalen: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA systeem/orgaanklasse	Bijwerking	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
	faryngitis	vaak
	hoesten	vaak

	rhinitis	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
	rash	soms
	pruritus	soms
	angio-oedeem	zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	artritis	vaak
	rugpijn	vaak
	skeletpijn	vaak
	myalgie	soms
	spierspasme	zelden
Nier- en urinewegaandoeningen	hematurie	vaak
	urineweginfectie	vaak
	acuut nierfalen	zelden
	nierinsufficiëntie	zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	pijn	vaak
	pijn op de borst	vaak
	perifeer oedeem	vaak
	griepachtige symptomen	vaak
	vermoeidheid	vaak
	gezichtsoedeem	soms
	asthenie	soms
	malaise	soms
lethargie	zelden	
Onderzoeken	gestegen leverenzymen	vaak
	gestegen bloedureum	vaak
	gestegen creatinefosfokinase in het bloed	vaak
	gestegen creatinine in het bloed	zelden

Geïsoleerde gevallen van rhabdomyolyse zijn gemeld in temporele samenhang met het gebruik van angiotensine-II-receptorantagonisten.

* 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.

Extra informatie over speciale patiëntengroepen

Pediatrische patiënten

De veiligheid van olmesartan medoxomil is in twee klinische onderzoeken bestudeerd bij 361 kinderen en adolescenten van 1 tot 17 jaar oud. Hoewel de aard en ernst van de bijwerkingen overeenkomen met die bij volwassenen, is de frequentie van de volgende bijwerkingen hoger bij de kinderen:

- Epistaxis is bij kinderen een vaak voorkomende bijwerking (d.w.z. $\geq 1/100$, $< 1/10$) en is niet gemeld bij volwassenen
- Gedurende de drie weken van het dubbelblinde onderzoek nam de incidentie van duizeligheid en hoofdpijn die tijdens de behandeling begonnen, met een factor van bijna 2 toe bij kinderen van 6-17 jaar oud in de groep die de hoge dosis olmesartan medoxomil kreeg.

Het totale veiligheidsprofiel van olmesartan bij pediatrische patiënten verschilt niet significant van dat bij volwassenen.

Ouderen (65 jaar of ouder)

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Er is slechts beperkte informatie beschikbaar over overdosering bij mensen. Het meest waarschijnlijke effect is hypotensie. In geval van overdosering moet de patiënt zorgvuldig gecontroleerd worden en moet de behandeling symptomatisch en ondersteunend 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: C09CA08.

Werkingsmechanisme / Farmacodynamische effecten

Olmesartan medoxomil is een krachtige, oraal toegediend actieve, selectieve angiotensine-II-receptorantagonist (type AT₁). De verwachting is dat het alle werkingen van angiotensine-II die gemedieerd worden door de AT₁-receptor blokkeert, ongeacht de bron of de synthesroute van angiotensine-II. Het selectieve antagonisme van de angiotensine-II (AT₁)-receptoren resulteert in een stijging van de plasmareninespiegel en de angiotensine-I en -II-concentratie, en enige daling van de plasma-aldosteronconcentratie.

Angiotensine-II is het primaire vasoactieve hormoon van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem en speelt een belangrijke 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 voor hypotensie na de eerste dosis, voor tachyfylaxie tijdens langdurige behandeling of voor rebound-hypertensie na stoppen van de therapie.

Eenmaal daagse toediening van olmesartan medoxomil geeft een effectieve en gelijkmatige verlaging van de bloeddruk gedurende het 24-uurstoedieningsinterval. Eenmaal daagse toediening gaf soortgelijke dalingen van de bloeddruk als tweemaal daagse toediening bij dezelfde totale dagelijkse dosis.

Bij continue behandeling wordt de maximale bloeddrukverlaging 8 weken na aanvang van de therapie bereikt, hoewel een aanzienlijk deel van het bloeddrukverlagende effect al na 2 weken behandeling wordt gezien. Bij gebruik in combinatie met hydrochloorthiazide is de bloeddrukverlaging additief; gelijktijdige toediening wordt 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-albuminurie en ten minste één additionele cardiovasculaire risicofactor, onderzocht of een behandeling met olmesartan het ontstaan van microalbuminurie kon vertragen. Gedurende de mediane follow-upperiode van 3,2 jaar kregen de patiënten ofwel olmesartan ofwel placebo samen met andere antihypertensiva, ACE-remmers en ARB's uitgezonderd.

Voor het primaire eindpunt toonde de studie een significante risicoreductie aan van de tijd tot het ontstaan van microalbuminurie ten voordele van olmesartan. Na correctie voor de verschillen in bloeddruk was deze risicoreductie echter niet langer statistisch significant. 8,2% (178 van de 2160) van de patiënten in de olmesartangroep en 9,8% (210 van de 2139) in de placebogroep 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 cardiovasculaire mortaliteit was hoger met olmesartan dan met de placebobehandeling (15 patiënten (0,7%) vs. 3 patiënten (0,1%)), 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 (1,2%)) en niet-cardiovasculaire mortaliteit (11 patiënten (0,5%) vs. 12 patiënten (0,5%)). De algemene mortaliteit met olmesartan was numeriek hoger (26 patiënten (1,2%) vs. 15 patiënten (0,7%)), wat vooral het gevolg was van het grotere aantal fatale cardiovasculaire gebeurtenissen.

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

Het primaire samengestelde eindpunt (tijd tot het eerste optreden van verdubbeling van serumcreatinine, nierziekte in het eindstadium, overlijden door alle oorzaken) kwam voor bij 116

patiënten in de olmesartangroep (41,1%) en 129 patiënten in de placebogroep (45,4%) (HR 0,97 (95% CI 0,75-1,24); p=0,791). Het secundaire samengestelde cardiovasculaire eindpunt kwam voor bij 40 met olmesartan behandelde patiënten (14,2%) en 53 met placebo behandelde patiënten (18,7%). Dit samengestelde cardiovasculaire eindpunt bestond uit cardiovasculair overlijden bij 10 (3,5%) patiënten die olmesartan kregen versus 3 (1,1%) patiënten die placebo kregen, totale mortaliteit 19 (6,7%) versus 20 (7,0%), niet-fatale beroerte 8 (2,8%) versus 11 (3,9%) en niet-fataal myocardinfarct 3 (1,1%) versus 7 (2,5%).

Pediatrische patiënten

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 mix 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 lage dosis groep (2.5 mg per dag in 1 inname) en een hoge dosis groep (20 mg per dag in 1 inname). De patiënten met een lichaamsgewicht vanaf 35 kg werden willekeurig onderverdeeld in een lage dosis groep (5 mg per dag in 1 inname) en een hoge dosis groep (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 tov 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 tov de olmesartan medoxomil groep. De behandeling was doeltreffend bij pediatriche 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 ≥ 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-blind fase. 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).

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

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een 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 ernstige relevante bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gemeld dan in de placebogroep.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

Olmesartan medoxomil is een pro-drug. Het wordt door esterases 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 binnen 2 uur na orale toediening van olmesartan medoxomil bereikt en de olmesartan plasmaconcentraties stijgen ongeveer lineair bij toenemende enkelvoudige orale doses 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 bindt sterk aan plasmaproteïne (99,7%), maar het potentieel voor klinisch significante eiwitbinding-verdringingsinteracties tussen olmesartan en andere gelijktijdig toegediende, sterk gebonden geneesmiddelen is laag (bevestigd 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 l/h (CV, 19%) en was relatief langzaam vergeleken met de hepatische bloedstroom (ca. 90 l/h). Na een enkelvoudige orale dosis ^{14}C -gemarkt olmesartan medoxomil werd 10-16% van de toegediende radioactiviteit in de urine uitgescheiden (het overgrote deel binnen 24 uur na toediening van de dosis) en de rest in de feces. Op basis van de systemische beschikbaarheid van 25,6% kan worden berekend dat geabsorbeerd olmesartan geklaard wordt door zowel excretie via de nieren (ca. 40%) als hepatobiliaire excretie (ca. 60%). Alle teruggevonden radioactiviteit werd geïdentificeerd als olmesartan. Er werden geen andere significante metabolieten gevonden. De enterohepatische recycling van olmesartan is minimaal. Omdat een groot deel van olmesartan via de galwegen wordt uitgescheiden, is gebruik bij patiënten met galwegobstructie gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

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

Farmacokinetische eigenschappen bij speciale populaties

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van olmesartan is onderzocht bij pediatrische patiënten van 1-16 jaar met hypertensie. De klaring van olmesartan bij pediatrische patiënten was gelijk aan die bij volwassen patiënten wanneer werd gecorrigeerd voor lichaamsgewicht. Er is geen farmacokinetische informatie beschikbaar bij pediatrische patiënten met nierinsufficiëntie.

Ouderen (65 jaar en ouder)

Bij hypertensieve patiënten nam de AUC in steady state toe met ca. 35% bij ouderen (65-75 jaar) en met ca. 44% bij zeer oude mensen (≥ 75 jaar), vergeleken met de jongere leeftijdsgroep. Dit zal ten minste gedeeltelijk te wijten zijn aan de gemiddelde daling van de nierwerking bij deze patiëntengroep.

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 en 4.4).

Leverinsufficiëntie

Na een enkele orale toediening waren de AUC-waarden van olmesartan respectievelijk 6% en 65% hoger bij patiënten met lichte en 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 herhaalde toediening bij patiënten met een matige leverinsufficiëntie was de AUC weer ongeveer 65% hoger dan bij de controlegroep. De gemiddelde olmesartan C_{max} -waarden bij patiënten met leverinsufficiëntie waren vergelijkbaar met die van gezonde personen. Olmesartan medoxomil is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Geneesmiddelen interacties

Het galzuurafscheidende middel colesevelam:

Gelijktijdige toediening van 40 mg olmesartan medoxomil en 3750 mg colesevelam hydrochloride aan gezonde personen leidde tot een verlaging van 28% van de C_{max} en van 39% van de AUC voor olmesartan. Het effect was minder uitgesproken, een verlaging van 4% en 15% van de C_{max} en AUC respectievelijk, wanneer olmesartan medoxomil toegediend werd 4 uur voor colesevelam hydrochloride. De eliminatiehalfwaardetijd van olmesartan nam af met 50-52% ongeacht of het samen met of 4 uur voor colesevelam hydrochloride werd toegediend (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 -receptorantagonisten en ACE-remmers: een stijging van ureum (BUN, Blood Urea Nitrogen) en creatinine (door functionele veranderingen aan de nieren veroorzaakt door het

blokkeren van AT₁-receptoren) in het bloed; vermindering van het hartgewicht; verlaging van de parameters van de rode bloedcellen (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet); histologische indicaties van nierbeschadiging (regeneratieve laesies 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-receptorantagonisten en ACE-remmers en zij kunnen worden verminderd door gelijktijdige orale toediening van natriumchloride.

In beide diersoorten werden een toename van de plasma-activiteit van renine en hypertrofie/hyperplasie van de juxtaglomerulaire cellen in de nieren waargenomen. Deze veranderingen, die een kenmerkend effect van de klasse van de ACE-remmers en van andere AT₁-receptorantagonisten zijn, lijken klinisch niet relevant te zijn.

Net als andere AT₁-receptorantagonisten blijkt olmesartan medoxomil de incidentie van chromosomale breuken in celculturen *in vitro* te doen toenemen. Er werden geen relevante effecten waargenomen in diverse *in vivo* studies met zeer hoge orale doses tot 2000 mg/kg olmesartan medoxomil. De totale data van een uitgebreid genotoxiciteitsonderzoek suggereren dat het zeer onwaarschijnlijk is dat olmesartan genotoxische effecten heeft 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 carcinogeniteitsstudies waarbij transgene modellen gebruikt werden.

Bij reproductiestudies bij ratten had olmesartan medoxomil geen invloed op de vruchtbaarheid en er was geen bewijs voor enig teratogeen effect. Net als bij andere angiotensine-II-antagonisten was de overleving van de pups lager na blootstelling aan olmesartan medoxomil en werd nierbekkendilatatie waargenomen na blootstelling van de moederdieren in de late fase van de zwangerschap en tijdens de lactatie. Net als bij andere antihypertensiva het geval is, bleek dat olmesartan medoxomil toxischer is voor zwangere konijnen dan voor zwangere ratten, maar er was geen indicatie voor enig foetotoxisch effect.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Hydroxypropylcellulose
Watervrij colloïdaal silicium
Stearinezuur

Tabletomhulling:

Hypromellose
Hydroxypropylcellulose
Macrogol 400
Titaniumdioxide (E171)

Talk

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

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

Olmesartan medoxomil Sandoz 10 mg, filmomhulde tabletten	RVG 117240
Olmesartan medoxomil Sandoz 20 mg, filmomhulde tabletten	RVG 117248
Olmesartan medoxomil Sandoz 40 mg, filmomhulde tabletten	RVG 117249

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 april 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 3: 9 december 2024