


Olmesartanmedoxomil Aurobindo 10, 20, 40 mg, filmomhulde tabletten RVG 118852, 118853, 118854	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2202 Pag. 1 van 16

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Olmesartanmedoxomil Aurobindo 10 mg, filmomhulde tabletten
Olmesartanmedoxomil Aurobindo 20 mg, filmomhulde tabletten
Olmesartanmedoxomil Aurobindo 40 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Olmesartanmedoxomil Aurobindo 10 mg, filmomhulde tabletten:

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg olmesartanmedoxomil.

Hulpstof met bekend effect: Elke filmomhulde tablet bevat 62,250 mg lactosemonohydraat.

Olmesartanmedoxomil Aurobindo 20 mg, filmomhulde tabletten:

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg olmesartanmedoxomil.

Hulpstof met bekend effect: Elke filmomhulde tablet bevat 130,500 mg lactosemonohydraat.

Olmesartanmedoxomil Aurobindo 40 mg, filmomhulde tabletten:

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg olmesartanmedoxomil.

Hulpstof met bekend effect: Elke filmomhulde tablet bevat 261,000 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Olmesartanmedoxomil Aurobindo 10 mg, filmomhulde tabletten:

Rood-gele, ronde (diameter 6,7 mm), biconvexe filmomhulde tabletten met de inscriptie 'K' aan één zijde en '17' aan de andere zijde.

Olmesartanmedoxomil Aurobindo 20 mg, filmomhulde tabletten:

Witte, ronde (diameter 8,6 mm), biconvexe filmomhulde tabletten met de inscriptie 'K' aan één zijde en '18' aan de andere zijde.

Olmesartanmedoxomil Aurobindo 40 mg, filmomhulde tabletten:

Witte, ovale (15,3 mm x 7,3 mm), biconvexe filmomhulde tabletten met de inscriptie 'K' aan één zijde en '19' aan de andere zijde.


4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen
- Behandeling van hypertensie bij kinderen in de leeftijd van 6 tot 18 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Olmesartanmedoxomil Aurobindo 10, 20, 40 mg, filmomhulde tabletten RVG 118852, 118853, 118854	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2202 Pag. 2 van 16

Volwassenen

De aanbevolen aanvangsdosering van olmesartanmedoxomil 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 olmesartanmedoxomil verder worden verhoogd tot een maximum van 40 mg eenmaal daags of kan hydrochloorthiazide toegevoegd worden. Het bloeddrukverlagend effect van olmesartanmedoxomil is zeer duidelijk aanwezig binnen 2 weken na aanvang van de therapie en is ongeveer 8 weken na aanvang van de therapie maximaal. Dit dient men zich te realiseren als dosisverhoging overwogen wordt.

Bejaarden (65 jaar of ouder)

Bij bejaarden 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.

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).

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 olmesartanmedoxomil 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 olmesartanmedoxomil 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 adolescenten van 6 jaar tot jonger dan 18 jaar oud:

Bij kinderen van 6 jaar tot jonger dan 18 jaar oud bedraagt de aanbevolen startdosis 10 mg olmesartan medoxomil per dag. Bij kinderen bij wie de bloeddruk onvoldoende onder controle is bij deze dosis mag de dosis verhoogd worden tot 20 mg per dag in 1 gift. Als de bloeddruk nog verder moet dalen, mag de dosis verhoogd worden tot 40 mg per dag bij kinderen die 35 kg of meer wegen. Bij kinderen die minder dan 35 kg wegen, mag de dosis nooit meer dan 20 mg per dag bedragen.


Andere pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van olmesartan medoxomil bij kinderen in de leeftijd van 1 tot 5 jaar zijn nog niet vastgesteld. De huidige beschikbare gegevens zijn beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2 maar aanbevelingen omtrent de posologie kunnen niet gegeven worden. Olmesartanmedoxomil mag niet gebruikt worden bij kinderen jonger dan 1 jaar uit veiligheidsoverwegingen en een gebrek aan gegevens in deze leeftijdscategorie.

Wijze van toediening

Om de therapietrouw te vergroten, wordt het aanbevolen om Olmesartanmedoxomil Aurobindo 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

Olmesartanmedoxomil Aurobindo 10, 20, 40 mg, filmomhulde tabletten RVG 118852, 118853, 118854	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2202 Pag. 3 van 16

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).

Het gelijktijdig gebruik van Olmesartanmedoxomil Aurobindo met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (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 olmesartanmedoxomil 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 olmesartanmedoxomil 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. 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 bejaarden, 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.

Olmesartanmedoxomil Aurobindo 10, 20, 40 mg, filmomhulde tabletten RVG 118852, 118853, 118854	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2202 Pag. 4 van 16

Maak een risico-batenanalyse en overweeg alternatieve behandelingen alvorens het gelijktijdig gebruik van verschillende geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem beïnvloeden te overwegen.

De belangrijkste in overweging te nemen risicofactoren voor hyperkaliëmie zijn:

- Diabetes, nierinsufficiëntie, leeftijd (> 70 jaar)
- De combinatie met één of meerdere geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem beïnvloeden en/of kaliumsupplementen. Sommige geneesmiddelen of geneesmiddelenklassen kunnen een hyperkaliëmie uitlokken: zoutvervangers die kalium bevatten, kaliumsparende diuretica, ACE-inhibitoren, angiotensine-II-receptorantagonisten, 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 (bijv. acute lidischemie, 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-receptorantagonisten, wordt de combinatie van lithium met olmesartanmedoxomil 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 olmesartanmedoxomil wordt daarom bij dergelijke patiënten niet aanbevolen.

Spruw-achtige enteropathie:

Zeer zelden komt bij patiënten die olmesartanmedoxomil 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 overgevoeligheidsreactie.

Een intestinale biopsie bij de getroffen patiënten toont vaak een villi-atrofie aan. Indien een patiënt deze symptomen ontwikkelt tijdens een behandeling met olmesartan, en 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).

Olmesartanmedoxomil Aurobindo 10, 20, 40 mg, filmomhulde tabletten RVG 118852, 118853, 118854	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2202 Pag. 5 van 16

Etnische verschillen

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-receptorantagonist 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 de voortzetting van de angiotensine-II-antagonisttherapie essentieel is.

Wanneer een zwangerschap vastgesteld wordt, zou de angiotensine-II-antagonist therapie 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.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op olmesartanmedoxomil

Andere antihypertensiva:

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

ACE-inhibitoren, angiotensine-II-receptorantagonisten of aliskiren:


De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-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).

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.

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

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

Olmesartanmedoxomil Aurobindo 10, 20, 40 mg, filmomhulde tabletten RVG 118852, 118853, 118854	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2202 Pag. 6 van 16

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 galzuurafscheidende component colesevelamhydrochloride vermindert de systemische blootstelling en piekplasmaconcentratie van olmesartan en het vermindert de t_{1/2}.

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-/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 olmesartanmedoxomil 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 olmesartanmedoxomil 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 olmesartanmedoxomil geen significant effect op de farmacokinetiek en farmacodynamiek van warfarine of de farmacokinetiek van digoxine.

In vitro had olmesartanmedoxomil 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.

Pediatrie patiënten


Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

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-receptorantagonisten gedurende het eerste trimester van de zwangerschap wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Het gebruik van angiotensine-II-receptorantagonisten is gecontraïndiceerd gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Olmesartanmedoxomil Aurobindo 10, 20, 40 mg, filmomhulde tabletten RVG 118852, 118853, 118854	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2202 Pag. 7 van 16

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 antagonist therapie 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 alternatieve therapie.

Het is bekend dat blootstelling aan angiotensine-II-receptorantagonisten gedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydramnie, 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-II-receptorantagonisten hebben gebruikt dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Olmesartanmedoxomil wordt uitgescheiden in de melk van zogende ratten, maar het is niet bekend of olmesartanmedoxomil wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van olmesartanmedoxomil tijdens het geven van borstvoeding, wordt Olmesartanmedoxomil Aurobindo 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

Olmesartanmedoxomil Aurobindo 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 olmesartanmedoxomil 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 olmesartanmedoxomil (een incidentie van 2,5% bij olmesartanmedoxomil en 0,9% bij placebo).

De incidentie was ook licht verhoogd in de olmesartanmedoxomilgroep 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:

Olmesartanmedoxomil Aurobindo 10, 20, 40 mg, filmomhulde tabletten RVG 118852, 118853, 118854	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2202 Pag. 8 van 16

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 bijwerkingen weer te geven: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10000$ tot $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10000$).

MedDRA Systeem/orgaanklassen	Bijwerkingen	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Thrombocytopenie	soms
Immuunsysteemaandoeningen	Anaphylactische reactie	soms
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypertriglyceridemie	vaak
	Hyperuricemie	vaak
	Hyperkaliëmie	zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid	vaak
	Hoofdpijn	vaak
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vertigo	soms
Cardiovasculaire aandoeningen	Angina pectoris	soms
Bloedvataandoeningen	Hypotensie	zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum aandoeningen	Bronchitis	vaak
	Faryngitis	vaak
	Hoesten	vaak
	Rinitis	vaak
Maagdarmstelselaandoeningen	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
	Uitslag	soms
	Pruritus	soms
	Angioneurotisch oedeem	zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Artritis	vaak
	Rugpijn	vaak

Olmesartanmedoxomil Aurobindo 10, 20, 40 mg, filmomhulde tabletten RVG 118852, 118853, 118854	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2202 Pag. 9 van 16

	Skeletpijn	vaak
	Myalgie	soms
	Spierspasmen	zelden
Nier- en urinewegaandoeningen	Hematurie	vaak
	Urineweginfectie	vaak
	Acuut nierfalen	zelden
	Nierinsufficiëntie	zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn	vaak
	Pijn op de borst	vaak
	Perifeer oedeem	vaak
	Griepachtige symptomen	vaak
	Vermoeidheid	vaak
	Gezichtsoedeem	soms
	Asthenie	soms
	Malaise	soms
Onderzoeken	Lethargie	zelden
	Verhoogde leverenzymen	vaak
	Verhoogd ureum in het bloed	vaak
	Verhoogd creatine fosfokinase 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.

Een enkel geval van rabdomyolyse werd gemeld bij een tijdelijk gebruik van een angiotensine-II receptorantagonisten.

Bijkomende informatie betreffende specifieke populaties


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 ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) 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 pediatrische patiënten verschilt niet significant van het profiel bij de volwassenen.

Bejaarden (65 jaar of ouder)

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

Olmesartanmedoxomil Aurobindo 10, 20, 40 mg, filmomhulde tabletten RVG 118852, 118853, 118854	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2202 Pag. 10 van 16

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

Olmesartanmedoxomil 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 olmesartanmedoxomil 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 olmesartanmedoxomil op mortaliteit en morbiditeit is nog niet bekend.

Olmesartanmedoxomil Aurobindo 10, 20, 40 mg, filmomhulde tabletten RVG 118852, 118853, 118854	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2202 Pag. 11 van 16

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 olmesartanmedoxomil. Na correctie voor de BD verschillen, was deze vermindering echter niet langer statistisch significant. 8,2% (178 op 2160) van de patiënten in the olmesartanmedoxomil 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 placebobehandeling (15 patiënten (0,7%) vs. 3 patiënten (0,1%)), dit ondanks vergelijkbare ratios 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 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 olmesartanmedoxomil ofwel placebo samen met andere antihypertensiva waaronder ACE inhibitoren.

Het primair samengestelde eindpunt (tijd tot de eerste verdubbeling van het serumcreatinine, eindstadium renale aandoening, overlijden door alle oorzaken) kwam voor bij 116 patiënten in the olmesartanmedoxomil groep (41,1%) en 129 patiënten in de placebo groep (45,4%) (HR 0.97 (95% CI 0.75 to 1.24); p=0.791). Het secundair meervoudige cardiovasculair eindpunt kwam voor bij 40 met olmesartanmedoxomil behandelde patiënten (14,2%) en 53 placebo behandelde patiënten (18,7%). Dit meervoudig cardiovasculair eindpunt omvatte cardiovasculair overlijden bij 10 (3,5%) patiënten die olmesartanmedoxomil 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.

Pediatrische patiënten


Het antihypertensief effect van Olmesartanmedoxomil 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)

Olmesartanmedoxomil verlaagt zowel de systolische als de diastolische bloeddruk significant op een gewicht gecorrigeerde en dosisafhankelijke manier. Zowel bij lage als bij hoge doses Olmesartanmedoxomil 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 Olmesartanmedoxomil groep.

Olmesartanmedoxomil Aurobindo 10, 20, 40 mg, filmomhulde tabletten RVG 118852, 118853, 118854	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2202 Pag. 12 van 16

De behandeling was doeltreffend bij pediatrie 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 olmesartanmedoxomil in één gift per dag. Dan werden ze gerandomiseerd om ofwel olmesartanmedoxomil 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 olmesartanmedoxomil 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 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

Olmesartanmedoxomil is een pro-drug. Tijdens de absorptie uit het maag-darmkanaal wordt het door esterasen uit de darmmucosa en het portale bloed snel omgezet in de farmacologisch actieve metabooliet olmesartan.

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

Olmesartanmedoxomil Aurobindo 10, 20, 40 mg, filmomhulde tabletten RVG 118852, 118853, 118854	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2202 Pag. 13 van 16

De gemiddelde piekplasmaconcentratie (C_{max}) van olmesartan wordt bereikt binnen 2 uur na orale inname van olmesartanmedoxomil. De olmesartan plasmaconcentraties stijgen ongeveer lineair bij toenemende enkelvoudige orale doseringen tot ongeveer 80 mg.

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

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

Olmesartan bindt sterk aan de plasmaproteïnen (99,7%), maar het potentieel voor klinisch significante eiwitbinding-verdringingsinteracties tussen olmesartan en andere gelijktijdig toegediende, sterk eiwitgebonden geneesmiddelen is laag (wat bevestigd wordt door het ontbreken van een klinisch significante interactie tussen olmesartanmedoxomil 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 l/uur (CV, 19%) en was relatief langzaam vergeleken met de hepatische bloedstroom (ca. 90 l/uur). Na een enkele orale dosering ^{14}C -gemerkt olmesartanmedoxomil, 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 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 hepato-biliaire excretie (ca. 60%). Alle radioactiviteit werd geïdentificeerd als olmesartan. Geen andere significante metaboliet werd gevonden. De enterohepatische recyclage van olmesartan is minimaal.

Omdat een groot deel van olmesartan via de galwegen wordt uitgescheiden, is de toepassing ervan bij patiënten met een galwegobstructie gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

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

Farmacokinetische eigenschappen bij speciale populaties

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.

Bejaarden (65 jaar en ouder):

Bij hypertensieve patiënten nam de AUC in steady state toe met ca. 35% bij bejaarden (65-75 jaar) en met ca. 44% bij hoogbejaarde 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).

Olmesartanmedoxomil Aurobindo 10, 20, 40 mg, filmomhulde tabletten RVG 118852, 118853, 118854	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2202 Pag. 14 van 16

Leverinsufficiëntie:

Na een enkelvoudige orale toediening waren de AUC-waarden van olmesartanmedoxomil respectievelijk 6% en 65% hoger bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie vergeleken met gezonde personen uit de controlegroep. Het ongebonden deel van olmesartanmedoxomil 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 waren de gemiddelde AUC-waarden van olmesartanmedoxomil 65% hoger bij patiënten met matige leverinsufficiëntie vergeleken met gezonde personen uit de controlegroep. De gemiddelde C_{max} -waarden voor olmesartanmedoxomil bij de patiënten met leverinsufficiëntie en gezonde personen waren gelijk.

Olmesartanmedoxomil is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2, 4.4).

Leverinsufficiëntie beïnvloedt de farmacokinetiek van hydrochloorthiazide niet significant.

Geneesmiddeleninteracties

Galzuurafscheidende component colesevelam:

Bij gelijktijdige toediening van 40 mg olmesartanmedoxomil en 3750 mg colesevelam hydrochloride aan gezonde personen leidt dit tot 28% reductie van de C_{max} en tot 39% reductie van de AUC voor olmesartanmedoxomil. Het effect was minder uitgesproken, 4% en 15% reductie van de C_{max} en AUC respectievelijk, wanneer olmesartanmedoxomil toegediend werd 4 uur voor colesevelam hydrochloride. De eliminatiehalfwaardetijd van olmesartanmedoxomil 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 olmesartanmedoxomil 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 AT_1 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 nierepithel, verdikking van het basaalmembraan, tubulaire dilatatie). Deze bijwerkingen, die veroorzaakt worden door de farmacologische werking van olmesartanmedoxomil, zijn ook opgetreden bij preklinische proeven met andere AT_1 receptor antagonist 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 antagonist van de AT_1 -receptoren zijn, zouden klinisch niet significant te zijn.

Net als bij andere AT_1 receptor antagonist 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 olmesartanmedoxomil. De complete data van een uitgebreid genotoxiciteitsonderzoek suggereren dat het zeer onwaarschijnlijk is dat olmesartan genotoxiciteit zal laten zien bij klinisch gebruik.

Olmesartanmedoxomil 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 olmesartanmedoxomil geen invloed op de fertiliteit en was er geen bewijs voor enig teratogeen effect. Net als bij andere angiotensine-II-antagonisten geldt dat de overleving van nageslacht verminderde na blootstelling aan olmesartanmedoxomil en dat nierbekkendilatatie werd waargenomen na blootstelling van de moederdieren in late fasen van zwangerschap en bij borstvoeding. Net

Olmesartanmedoxomil Aurobindo 10, 20, 40 mg, filmomhulde tabletten RVG 118852, 118853, 118854	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2202 Pag. 15 van 16

als bij andere antihypertensiva het geval is, werd aangetoond dat olmesartanmedoxomil 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

Tablet kern:

Lactosemonohydraat
Microkristallijn cellulose
Hypromellose 2910
Laag gesubstitueerd hydroxypropylcellulose
Magnesiumstearaat

Film-omhulling:

Hydroxypropylcellulose
Titaandioxide (E171)
Talk
Geel ijzeroxide (E172) (alleen voor 10 mg tabletten)
Rood ijzeroxide (E172) (alleen voor 10 mg tabletten)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Olmesartanmedoxomil Aurobindo filmomhulde tabletten zijn beschikbaar in polyamide/aluminiumfolie/ PVC - aluminiumfolie blisterverpakkingen en HDPE-fles met polypropyleen dop.

Verpakkingsgroottes:

Blisterverpakkingen: 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100, 280 en 500 filmomhulde tabletten.

Eenheidsdosis-bliesterverpakkingen: 10, 50 en 500 filmomhulde tabletten.

HDPE-fles:


10 mg: 30, 100, 250 en 500 filmomhulde tabletten.

20 mg en 40 mg: 30, 100, 250 en 1000 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

Olmesartanmedoxomil Aurobindo 10, 20, 40 mg, filmomhulde tabletten RVG 118852, 118853, 118854	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2202 Pag. 16 van 16

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

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn

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

Olmesartanmedoxomil 10 mg, filmomhulde tabletten is ingeschreven in het register onder RVG 118852
Olmesartanmedoxomil 20 mg, filmomhulde tabletten is ingeschreven in het register onder RVG 118853
Olmesartanmedoxomil 40 mg, filmomhulde tabletten is ingeschreven in het register onder RVG 118854

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 september 2016
Datum van laatste verlenging: 24 juli 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 4 maart 2022