

---

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

---

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Belsar 10 mg filmomhulde tabletten  
Belsar 20 mg filmomhulde tabletten  
Belsar 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

#### Hulpstoffen met bekend effect

Belsar 10 mg filmomhulde tabletten: elke filmomhulde tablet bevat 61,6 mg lactosemonohydraat  
Belsar 20 mg filmomhulde tabletten: elke filmomhulde tablet bevat 123,2 mg lactosemonohydraat  
Belsar 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 tabletten.

Belsar 10 en 20 mg tabletten: witte en ronde filmomhulde tabletten, respectievelijk met C13 en C14 gegraveerd op één van de zijden.

Belsar 40 mg tabletten: witte en ovale filmomhulde tabletten, met C15 gegraveerd op één van de zijden.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen.  
Behandeling van hypertensie bij kinderen en jongeren van 6 tot onder de 18 jaar.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

##### *Volwassenen*

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

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

#### *Ouderen (65 jaar of meer)*

Doorgaans is geen aanpassing van de dosis nodig bij oudere mensen (Zie hieronder voor de aanbevelingen voor patiënten met een nieraandoening). De bloeddruk moet van nabij gevolgd worden als de dagelijkse dosis verhoogd wordt tot de maximale dosis van 40 mg.

#### *Nierinsufficiëntie*

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

#### *Leverinsufficiëntie*

Doorgaans is geen aanpassing van de dosis nodig bij patiënten met een lichte leverinsufficiëntie.

De aanbevolen aanvangsdosis bij patiënten met een matige leverinsufficiëntie is 10 mg olmesartan-medoxomil één maal per dag en de maximale dosis van 20 mg per dag mag niet overschreden worden.

Het is aangewezen de bloeddruk en nierfunctie van nabij te volgen van patiënten met een leverinsufficiëntie, die reeds een diureticum of ander bloeddrukverlagen geneesmiddel gebruiken

Er is geen ervaring met het gebruik van olmesartan-medoxomil bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie. Daarom is het gebruik ervan niet aanbevolen bij deze groep van patiënten (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Olmesartan-medoxomil mag niet gebruikt worden bij patiënten met een galwegobstructie (zie rubriek 4.3).

#### *Pediatrische patiënten*

Kinderen en jongeren van 6 tot onder de 18 jaar:

De aanbevolen startdosis van olmesartan medoxomil bij kinderen van 6 tot onder de 18 jaar is 10 mg olmesartan medoxomil, eenmaal per dag. Wanneer bij kinderen geen gecontroleerde bloeddruk verkregen wordt bij deze dosis, kan de dosis verhoogd worden tot 20 mg, eenmaal per dag. Indien er nog een bijkomende bloeddrukverlaging gewenst is, bij kinderen met een gewicht boven de 35 kg, kan de dosis olmesartan medoxomil verhoogd worden tot een maximum van 40 mg. De dagelijkse dosis van 20 mg mag niet overschreden worden bij kinderen met een gewicht onder de 35 kg.

Andere pediatrische patiënten:

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

Olmesartan-medoxomil mag niet worden gebruikt bij kinderen met een leeftijd van minder dan 1 jaar volgens de veiligheidsvoorschriften en gebrek aan gegevens in deze leeftijdsgroep.

#### Wijze van toediening

Om de therapietrouw te vergroten, wordt het aanbevolen om Belsar elke dag rond hetzelfde tijdstip in te nemen, met of zonder voedsel, bijvoorbeeld bij het ontbijt. De tablet wordt met een voldoende hoeveelheid vloeistof ingenomen (bv. een glas water). Kauw niet op de tablet.

### **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 rubrieken 4.4 en 4.6).

Obstructie van de galwegen (zie rubriek 5.2).

Het gelijktijdig gebruik van Belsar met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

##### **Vermindering van het intravasculaire volume:**

Bij patiënten met een verminderd bloedvolume of een verlies van natrium als gevolg van een intensieve diuretische behandeling, zoutloze voeding, diarree of braken kan symptomatische hypotensie voorkomen, vooral na inname van de eerste dosis.

Deze omstandigheden moeten gecorrigeerd worden alvorens olmesartan-medoxomil toe te dienen.

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

Bij patiënten waarbij de vasculaire tonus en de nierfunctie grotendeels afhankelijk zijn van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (bv. bij patiënten met een ernstige congestieve hartinsufficiëntie of met een ernstige onderliggende nieraandoening, met inbegrip van een stenose van de arteria renalis) heeft de behandeling met andere geneesmiddelen die inwerken op dit systeem gevallen van acute hypotensie, azotemie, oligurie of zeldzamer, acute nierinsufficiëntie veroorzaakt. De mogelijkheid van dergelijke effecten bij gebruik van antagonist van de angiotensine II-receptoren kan niet worden uitgesloten.

##### **Renovasculaire hypertensie:**

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

##### **Nierinsufficiëntie en niertransplantatie:**

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

##### **Leverinsufficiëntie:**

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

##### **Hyperkaliëmie:**

Geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosterone systeem beïnvloeden, kunnen hyperkalemie veroorzaken.

Het risico dat mogelijk fataal kan zijn, is hoger bij oudere mensen, 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.

Een risico-baten analyse moet uitgevoerd worden alvorens het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosterone systeem beïnvloeden te overwegen. Andere behandelingen moeten eventueel in acht genomen worden (zie ook onderaan rubriek "Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)").

De belangrijkste in overweging te nemen risicofactoren voor hyperkaliëmie zijn:

- Diabetes, nierinsufficiëntie, leeftijd (> 70 jaar)
- De combinatie met één of meerdere geneesmiddelen die het renine-angiotensine-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 antagonist, niet-steroidale 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 (bv. infectieziekten), cellyse (bv. 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:**

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

#### **Stenose van de aorta- en mitraliskleppen; obstructieve hypertrofe cardiomyopathie:**

Zoals met andere vasodilatoren moeten in het bijzonder patiënten met een stenose van de aorta of mitraliskleppen of met een obstructieve hypertrofische cardiomyopathie van nabij gevolgd worden.

#### **Primair aldosteronisme:**

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

#### **“Sprue-like” enteropathie:**

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

Een intestinale biopsie bij de getroffen patiënten toont vaak een villi atrofie aan. Indien een patiënt deze symptomen ontwikkelt tijdens een behandeling met olmesartan, en wanneer er geen andere evidente etiologieën aanwezig zijn, moet de behandeling met olmesartan onmiddellijk stopgezet worden en mag ze niet heropgestart worden. Indien de diarree niet verbetert gedurende de week na stopzetting moet overwogen worden om raad te vragen aan een specialist (bv. een gastro-enteroloog).

#### **Intestinaal angio-oedeem**

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

#### **Verschillen van etnische aard:**

Net als bij de andere angiotensine II-antagonisten blijkt bij zwarte patiënten het bloeddruk verlagend effect van olmesartan-medoxomil minder groot te zijn dan bij andere patiënten. Misschien vanwege de grotere prevalentie van hypertensie met lage renine waarden bij zwarte patiënten met hypertensie.

#### **Zwangerschap:**

Tijdens de zwangerschap mag een therapie met een angiotensine-II antagonist niet opgestart worden.

Patiënten die plannen zwanger te worden moeten overgeschakeld worden op een alternatieve anti-hypertensieve behandeling met een bewezen veiligheidsprofiel bij zwangerschap, tenzij de verderzetting van de angiotensine-II antagonist therapie essentieel is.

Wanneer een zwangerschap vastgesteld wordt, moeten de angiotensine-II antagonist therapie onmiddellijk gestopt worden en, indien nodig, zal met een andere therapie gestart worden (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

#### **Diverse:**

Zoals voor alle antihypertensieve middelen zou een overmatige verlaging van de bloeddruk bij patiënten met een ischemische hartinsufficiëntie of een cerebrovasculaire ischemische aandoening oorzaak kunnen zijn van een myocardinfarct of een cerebrovasculair accident.

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten die lijden aan een erfelijke metabole aandoening zoals galactose-intolerantie, Lapp-lactase-insufficiëntie of een syndroom van malabsorptie van glucose/galactose, 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 antihypertensieve effect van olmesartan-medoxomil kan versterkt worden door het gebruik van andere antihypertensieve middelen.

###### *ACE-remmers, 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:*

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

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

NSAID's (met inbegrip van acetylsalicylzuur in dosissen > 3 g/dag en COX-2 inhibitoren) en angiotensine II-receptorantagonisten kunnen in synergie de glomerulaire filtratie verminderen. Bij gelijktijdig gebruik van een NSAID en een angiotensine II-receptor inhibitor kan een acute nierinsufficiëntie optreden. Bij aanvang van de behandeling wordt monitoring van de nierfunctie en een regelmatige hydratatie van de patiënt aanbevolen. Overigens kan een gelijktijdige behandeling de antihypertensieve effecten van angiotensine II-receptorantagonisten verminderen en tot een partieel verlies van werkzaamheid leiden.

###### *Colesevelam, een galzuurbindend middel:*

Bij gelijktijdige toediening met het galzuurbindend middel, Colesevelam hydrochloride, vermindert de systemische blootstelling, de piek plasmaconcentratie en de t<sub>1/2</sub> van olmesartan.

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

###### *Andere geneesmiddelen:*

Na een behandeling met een antacidum (aluminium- en magnesiumhydroxide) werd een lichte vermindering van de biologische beschikbaarheid van olmesartan-medoxomil waargenomen.

Gelijktijdige toediening van warfarine of digoxine had geen enkel effect op de farmacokinetische eigenschappen van olmesartan.

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

###### *Lithium:*

Een reversibele toename van de serumconcentraties van lithium en van de toxiciteit van lithium werd waargenomen bij toediening van lithium en angiotensine-conversie-enzym inhibitoren alsook bij angiotensine II-receptorantagonisten. Bijgevolg wordt gecombineerd gebruik van olmesartan-medoxomil en lithium niet aanbevolen (zie 4.4). In geval dergelijke combinatie noodzakelijk zou blijken, wordt aanbevolen de serumconcentratie van lithium van nabij te volgen.

#### *Andere geneesmiddelen:*

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

In vitro heeft olmesartan-medoxomil geen klinisch significant inhiberend effect op humaan cytochroom P450 1A 1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4. Het heeft weinig of geen inducerend effect op de activiteit van de cytochromen P450 bij ratten. Bijgevolg werden geen in vivo interactiestudies met gekende inhibitoren en inductoren van cytochroom van P450 uitgevoerd.

Tussen olmesartan en geneesmiddelen gemetaboliseerd door de hogergenoemde cytochromen P450 wordt geen enkele klinisch significante interactie verwacht.

#### **Pediatrische patiënten**

Onderzoeken betreffende interacties zijn enkel uitgevoerd bij volwassenen.

Het is niet bekend of de interacties bij kinderen gelijk zijn aan deze bij volwassenen.

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

#### Zwangerschap

Het gebruik van angiotensine-II antagonist is niet aan te raden tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Het tweede en derde trimester van een zwangerschap zijn een contra-indicatie voor het gebruik van een angiotensine-II antagonist (zie rubrieken 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. Tot 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 verderzetting 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 een andere therapie gestart worden.

Het is geweten dat blootstelling aan een angiotensine-II antagonist therapie gedurende het 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> trimester van de zwangerschap humane fetotoxiciteit (verminderde nierwerking, oligohydramnios, vertraagde ossificatie van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan veroorzaken (zie 5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek). Een ultrason onderzoek van de nierfunctie en schedel is aan te raden als er blootstelling geweest is aan een angiotensine-II antagonist vanaf het 2<sup>e</sup> trimester van de zwangerschap.

Kinderen van moeders die een angiotensine-II antagonist genomen hebben moeten van nabij gevolgd worden voor hypotensie (zie ook rubrieken 4.3 en 4.4).

#### Borstvoeding

Olmesartan wordt uitgescheiden in de melk van zogende ratten, maar het is niet bekend of dit ook het geval is voor de menselijke moedermelk. Bij gebrek aan informatie, is het gebruik van Belsar 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**

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

### **4.8 Bijwerkingen**

### **Samenvatting van het veiligheidsprofiel:**

De meest gerapporteerde bijwerkingen tijdens een behandeling met Belsar zijn: hoofdpijn (7.7%), griep-achtige symptomen (4.0%) en duizeligheid (3.7%).

In placebo-gecontroleerde onderzoeken met monotherapie was duizeligheid de enige bijwerking die ondubbelzinnig gerelateerd was 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 wat betreft hypertriglyceridemie (2,0 % t.o.v. 1,1 %) alsook voor verhoogd creatine fosfokinase (1,3 % t.o.v. 0,7 %).

### **Tabeloverzicht van de bijwerkingen:**

In onderstaande tabel staan de bijwerkingen die waargenomen werden tijdens de klinische onderzoeken, de veiligheidsonderzoeken na registratie en de spontane bijwerkingen gerapporteerd voor Belsar.

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

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

<b>MedDRA Systeem Orgaan Klasse</b>	<b>Bijwerking</b>	<b>Frequentie</b>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	thrombocytopenie	soms
Immuunsysteemaandoeningen	anafylactische 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
	rhinitis	vaak
Maagdarmstelselaandoeningen	gastro-enteritis	vaak
	diarree	vaak
	buikpijn	vaak
	misselijkheid	vaak
	dyspepsie	vaak
	braken	soms
	intestinaal angio-oedeem	zelden
“sprue-like” enteropathie (zie rubriek 4.4)	zeer zelden	
Lever- en galaandoeningen	Auto-immuunhepatitis*	niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	exantheem	soms
	allergische dermatitis	soms
	urticaria	soms
	rash	soms
	pruritus	soms
	angioneurotisch oedeem	zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	artritis	vaak
	rugpijn	vaak
	skeletpijn	vaak
	myalgie	soms
	spierspasmen	zelden

Nier- en urinewegaandoeningen	hematurie	vaak
	urineweginfectie	vaak
	acuut nierfalen	zelden
	nierinsufficiëntie	zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	pijn	vaak
	pijn op de borst	vaak
	perifeer oedeem	vaak
	griepachtige symptomen	vaak
	vermoeidheid	vaak
	gezichtsoedeem	soms
	asthenie	soms
	malaise	soms
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.

Enkele gevallen van rhabdomyolyse werden gemeld met een verband in de tijd met de inname van een angiotensine-II-receptorblokker.

#### Bijkomende informatie voor specifieke bevolkingsgroepen:

##### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid van olmesartan-medoxomil werd opgevolgd bij 361 kinderen en jongeren, tussen de 1 en 17 jaar oud in 2 klinische studies. Terwijl de aard en ernst van de bijwerkingen vergelijkbaar zijn met die van volwassenen, is de frequentie van volgende bijwerkingen hoger bij kinderen:

- Epistaxis is een vaak voorkomende bijwerking bij kinderen (zijnde  $\geq 1/100$  tot  $<1/10$ ) die niet gemeld is bij volwassenen.
- Tijdens de 3 weken van een dubbelblinde studie, was de incidentie van duizeligheid verbonden aan de behandeling en hoofdpijn bijna verdubbeld bij kinderen van 6 tot 17 jaar uit de groep die de hoge dosis olmesartan-medoxomil kreeg.

Het algemene veiligheidsprofiel van olmesartan-medoxomil bij pediatrische patiënten is niet significant verschillend van het veiligheidsprofiel bij volwassenen.

##### *Ouderen (65 jaar of ouder)*

Bij oudere mensen is de frequentie waarmee hypotensie optrad lichtjes 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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden:

#### België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Website: [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

#### **4.9 Overdosering**

Er is slechts beperkte informatie beschikbaar met betrekking tot overdosering bij mensen. Het meest waarschijnlijke effect van overdosering is hypotensie. In geval van een overdosering, moet de patiënt nauwgezet bewaakt worden en moet de behandeling symptomatisch en ondersteunend zijn. Er zijn geen gegevens over de eliminatie van olmesartan via dialyse.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Antagonisten van angiotensine II  
ATC-code: C09C A 08.

#### Werkingsmechanisme / farmacodynamische effecten

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

Angiotensine II is het belangrijkste vasoactieve hormoon van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem en speelt een belangrijke rol in de fysiopathologie van hypertensie via de receptoren van het type I (AT<sub>1</sub>).

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

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

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

De effecten van olmesartan op de mortaliteit en de morbiditeit zijn nog niet gekend.

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, behalve ACE inhibitoren of angiotensine II-receptorantagonisten.

Voor het primair eindpunt, kon de studie een significant risicovermindering aantonen wat betreft de tijd tot het ontstaan van microalbuminurie ten voordele van olmesartan. Na correctie voor de bloeddrukverschillen, was deze vermindering echter niet langer statistisch significant. 8.2% (178 op 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 in 94 patiënten (4.2%) met placebo. De incidentie van de cardiovasculaire mortaliteit was hoger met olmesartan in vergelijking met de placebobehandeling (15 patiënten (0.7%) vs. 3 patiënten (0.1%)), dit ondanks vergelijkbare 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 renale en cardiovasculaire uitkomsten bij 577 gerandomiseerde Japanse en Chinese type 2 diabetespatiënten met progressieve nefropathie. Tijdens een mediaan opvolgingsperiode van 3.1 jaar, kregen patiënten ofwel olmesartan ofwel placebo samen met andere antihypertensiva waaronder ACE inhibitoren.

Het primair samengesteld eindpunt (tijd tot de eerste verdubbeling van serumcreatinine, eindstadium nierziekte/nierfalen, overlijden door alle oorzaken) trad op bij 116 patiënten in de olmesartan groep (41.1%) en 129 patiënten in de placebogroep (45.4%) (HR 0.97 (95% CI 0.75 to 1.24); p=0.791). Het secundair samengesteld cardiovasculair eindpunt trad op bij 40 met olmesartan behandelde patiënten (14.2%) en 53 met placebo behandelde patiënten (18.7%). Dit samengesteld cardiovasculair eindpunt omvatte cardiovasculair overlijden bij respectievelijk 10 (3.5%) patiënten die olmesartan kregen versus 3 (1.1%) patiënten die een placebo kregen, algemene mortaliteit 19 (6.7%) versus 20 (7.0%), niet-fatale stroke 8 (2.8%) versus 11 (3.9%) en niet-fataal myocardinfarct 3 (1.1%) versus 7 (2.5%).

### Pediatrische patiënten

De bloeddrukverlagende effecten van olmesartan medoxomil in de pediatrische populatie werden geëvalueerd in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie bij 302 hypertensieve patiënten van 6 tot 17 jaar. De onderzoekspopulatie bestond uit een volledig zwarte cohorte van 112 patiënten en een cohorte van gemengde rassen van 190 patiënten, waaronder 38 zwarten. De etiologie van de hypertensie was overwegend essentiële hypertensie (87% van de zwarte cohorte en 67% van de gemengde cohorte). Patiënten die 20 tot < 35 kg wogen, werden gerandomiseerd tot 2,5 mg (lage dosis) of 20 mg (hoge dosis) olmesartan medoxomil eenmaal daags en patiënten die  $\geq 35$  kg wogen, werden gerandomiseerd tot 5 mg (lage dosis) of 40 mg (hoge dosis) olmesartan medoxomil eenmaal daags. Olmesartan medoxomil verminderde significant de systolische en diastolische bloeddruk op een op het gewicht afgestemde dosering-afhankelijke wijze. Olmesartan medoxomil bij zowel lage als hoge doses verminderde significant de systolische bloeddruk met respectievelijk 6,6 en 11,9 mmHg ten opzichte van de Ausgangssituatie. Dit effect werd ook waargenomen in de 2 weken gerandomiseerde onttrekkingsfase, waarbij zowel de gemiddelde systolische en diastolische bloeddruk een statistisch significante rebound vertoonden in de placebogroep in vergelijking met de olmesartan medoxomil groep. De behandeling was effectief in zowel pediatrische patiënten met primaire als secundaire hypertensie. Zoals waargenomen bij volwassenen, waren de verlagingen van de bloeddruk kleiner bij zwarte patiënten.

In dezelfde studie ontvingen 59 patiënten van 1 tot 5 jaar met een gewicht  $\geq 5$  kg 0,3 mg/kg olmesartan medoxomil eenmaal daags gedurende drie weken in een open label fase en werden vervolgens gerandomiseerd om olmesartan medoxomil of placebo te ontvangen in een dubbelblinde fase. Aan het einde van de tweede week van de stopzetting, was de gemiddelde systolische/diastolische bloeddruk tijdens de dalperiode 3/3 mmHg lager in de groep gerandomiseerd op olmesartan medoxomil; dit verschil in bloeddruk was niet statistisch significant (95% B.I. -2 tot 7/-1 tot 7).

### Andere informatie:

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde studies (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) en VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-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, alsook bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

## 5.2 Farmacokinetische gegevens

### Absorptie en distributie

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

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

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

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

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

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

### Biotransformatie en eliminatie

De totale plasmaklaring was doorgaans 1,3 l/h (variatiecoëfficiënt = 19%) en is relatief geringer dan de levercirculatie (ongeveer 90 l/h).

Na één orale dosis met  $^{14}C$  gemerkt olmesartan-medoxomil werd 10-16% van de toegediende radioactiviteit via de urine geëlimineerd (het grootste gedeelte in de 24 uur na de toediening van de dosis), terwijl de rest van de gerecupereerde radioactiviteit met de stoelgang werd uitgescheiden. Op basis van een systemische biologische beschikbaarheid van 25,6%, kan berekend worden dat het geresorbeerde olmesartan zowel langs de nieren (ongeveer 40%) als langs de lever en de gal (ongeveer 60%) wordt geëlimineerd. Alle teruggevonden radioactiviteit werd geïdentificeerd als zijnde olmesartan. Geen enkel ander significant metabooliet werd aangetoond. De enterohepatische cyclus van olmesartan is minimaal.

Daar een groot gedeelte van olmesartan langs de gal wordt uitgescheiden, is het gebruik bij patiënten met galobstructie gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

De finale eliminatiehalfwaardetijd van olmesartan na herhaalde toediening varieert van 10 tot 15 uur.

De evenwichtstoestand wordt bereikt na de eerste dosissen. Na 14 dagen herhaalde toediening kan geen enkele accumulatie worden aangetoond. De renale klaring is ongeveer 0,5-0,7 l/h en is niet afhankelijk van de dosis.

### Farmacokinetische eigenschappen in bijzondere populaties:

#### *Pediatrische patiënten:*

De farmacokinetiek van olmesartan werd onderzocht bij pediatrische hypertensieve patiënten van 1 tot 16 jaar. De klaring van olmesartan bij pediatrische patiënten was vergelijkbaar met die bij volwassen patiënten wanneer aangepast aan het lichaamsgewicht.

Er is geen farmacokinetische informatie beschikbaar bij pediatriche patiënten met nierfunctiestoornissen.

#### *Ouderen (65 jaar en ouder):*

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

#### *Nierinsufficiëntie:*

Bij patiënten met nierinsufficiëntie steeg de oppervlakte onder de curve in steady state bij patiënten met lichte, matige en ernstige nierinsufficiëntie met respectievelijk 62%, 82% en 179% ten opzichte van gezonde controlepersonen (zie rubrieken 4.2, 4.4).

#### *Leverinsufficiëntie:*

Na orale toediening van één enkele dosis waren de waarden van de oppervlakte onder de curve van olmesartan 6% tot 65% hoger bij patiënten met respectievelijk lichte en matige leverinsufficiëntie, ten opzichte van overeenstemmende gezonde controlepersonen. Twee uur na de inname was de niet-gebonden fractie olmesartan 0,26% bij gezonde personen, 0,34% bij personen met lichte leverinsufficiëntie en 0,41% bij personen met matige leverinsufficiëntie.

Na herhaalde toediening waren de gemiddelde AUC-waarden van olmesartan 65% hoger bij patiënten met matige leverinsufficiëntie vergeleken met gezonde personen uit de controlegroep. De gemiddelde  $C_{max}$ -waarden voor olmesartan bij de patiënten met leverinsufficiëntie en gezonde personen waren vergelijkbaar.

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

### **Geneesmiddeleninteracties**

#### *Colesevelam, een galzuurbindend middel:*

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 tot 39% reductie van de AUC van olmesartan. Het effect was minder uitgesproken, 4% en 15% reductie van respectievelijk de  $C_{max}$  en de AUC, wanneer olmesartan-medoxomil toegediend werd 4 uur voor colesevelam hydrochloride. De eliminatiehalfwaardetijd 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 preklinisch veiligheidsonderzoek**

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

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

Net als de andere AT<sub>1</sub>-receptor antagonisten, induceert olmesartan-medoxomil een toename van de incidentie van chromosomale breuken op celculturen *in vitro*. In de verschillende *in vivo* studies met zeer hoge dosissen, tot 2.000 mg/kg olmesartan-medoxomil, werd geen enkel significant effect waargenomen.

De resultaten van het geheel van de genotoxiciteitsstudies doen veronderstellen dat olmesartan-medoxomil bij klinisch gebruik weinig neiging tot genotoxische effecten vertoont. Olmesartan-medoxomil bleek niet carcinogeen, noch bij ratten in een studie van twee jaar, noch bij muizen waar het onderzocht werd in twee carcinogeniciteitsstudies van 6 maanden met gebruik van transgene diermodellen.

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### *Kern van de tablet*

Microkristallijn cellulose

Lactosemonohydraat

Hydroxypropylcellulose

Weinig gesubstitueerd hydroxypropylcellulose

Magnesiumstearaat

#### *Omhulling van de tablet*

Titaandioxyde (E 171)

Talk

Hypromellose

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

Meerlagige, thermisch gevormde blisterverpakkingen met polyamide/aluminium/polyvinylchloride/aluminium.

Dozen met 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 en 10 x 28 filmomhulde tabletten.

Dozen met 10, 50 of 500 filmomhulde tabletten met geperforeerde blisterverpakking (unit dose).

Niet alle genoemde verpakkingssgrootten 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**

Menarini International O.L. S.A.  
1, Avenue de la Gare  
L-1611 Luxemburg

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

### België

Belsar 10 mg filmomhulde tabletten: BE256977  
Belsar 20 mg filmomhulde tabletten: BE256986  
Belsar 40 mg filmomhulde tabletten: BE256995

### Luxemburg

Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen:

- Belsar 10 mg filmomhulde tabletten: 2009010078
- Belsar 20 mg filmomhulde tabletten: 2009010079
- Belsar 40 mg filmomhulde tabletten: 2009010080

Nationale nummers:

- Belsar 10mg filmomhulde tabletten – 10 tabletten UD: 0364438
- Belsar 10mg filmomhulde tabletten – 28 tabletten: 0359701
- Belsar 10mg filmomhulde tabletten – 56 tabletten: 0359715
- Belsar 10mg filmomhulde tabletten – 500 tabletten UD: 0364441
- Belsar 10mg filmomhulde tabletten – 14 tabletten: 0359696
- Belsar 10mg filmomhulde tabletten – 50 tabletten UD: 0359732
- Belsar 10mg filmomhulde tabletten – 98 tabletten: 0359729
- Belsar 10mg filmomhulde tabletten – (10x) 28 tabletten: 0364424
  
- Belsar 20mg filmomhulde tabletten – 10 tabletten UD: 0364469
- Belsar 20mg filmomhulde tabletten – 28 tabletten: 0359763
- Belsar 20mg filmomhulde tabletten – 56 tabletten: 0359777
- Belsar 20mg filmomhulde tabletten – 500 tabletten UD: 0364472
- Belsar 20mg filmomhulde tabletten – 14 tabletten: 0359746
- Belsar 20mg filmomhulde tabletten – 50 tabletten UD: 0359794
- Belsar 20mg filmomhulde tabletten – 98 tabletten: 0359781
- Belsar 20mg filmomhulde tabletten – (10x) 28 tabletten: 0364455
  
- Belsar 40mg filmomhulde tabletten – 10 tabletten UD: 0364505
- Belsar 40mg filmomhulde tabletten – 28 tabletten: 0359827
- Belsar 40mg filmomhulde tabletten – 56 tabletten: 0359831
- Belsar 40mg filmomhulde tabletten – 500 tabletten UD: 0364519
- Belsar 40mg filmomhulde tabletten – 14 tabletten: 0359813
- Belsar 40mg filmomhulde tabletten – 50 tabletten UD: 0359858
- Belsar 40mg filmomhulde tabletten – 98 tabletten: 0359844
- Belsar 40mg filmomhulde tabletten – (10x) 28 tabletten: 0364486

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 3 november 2003

Datum van de laatste verlenging: 25 april 2008

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

01/2025

Datum van goedkeuring: 03/2025