SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BELSAR Plus 20 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
BELSAR Plus 20 mg/25 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Belsar Plus 20 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten:
Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg olmesartan medoxomil en 12,5 mg hydrochloorthiazide
Belsar Plus 20 mg/25 mg filmomhulde tabletten:
Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg olmesartan medoxomil en 25 mg hydrochloorthiazide

Hulpstof met bekend effect:
Belsar Plus 20 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten: Elke filmomhulde tablet bevat 110,7 mg lactose monohydraat
Belsar Plus 20 mg/25 mg filmomhulde tabletten: Elke filmomhulde tablet bevat 98,2 mg lactose monohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Belsar Plus 20 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten:
ronde, rood-gele filmomhulde tabletten van 8,5 mm met aan één zijde C22 ingeslagen.
Belsar Plus 20 mg/25 mg filmomhulde tabletten:
ronde, licht-roze filmomhulde tabletten van 8,5 mm met aan één zijde C24 ingeslagen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

Belsar Plus vaste dosis combinatie is aangewezen bij volwassen patiënten bij wie olmesartan medoxomil alléén de bloeddruk onvoldoende onder controle brengt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen:
Belsar Plus dient niet gebruikt te worden als aanvangstherapie, maar is bedoeld voor patiënten bij wie olmesartan medoxomil 20 mg alléén de bloeddruk onvoldoende onder controle brengt. Belsar Plus wordt éénmaal per dag ingenomen, al dan niet met voedsel.

Indien de klinische toestand van de patiënt dit vereist, is het mogelijk meteen over te schakelen van olmesartan medoxomil 20 mg monotherapie naar de vaste dosis combinatie, waarbij wel in gedachten gehouden moet worden dat het antihypertensieve effect van olmesartan medoxomil maximaal is na ongeveer 8 weken na aanvang van de therapie (zie rubriek 5.1). Het is aan te raden een dosis-titratie uit te voeren voor elk van beide componenten:

Olmesartan medoxomil 20 mg / hydrochloorthiazide 12,5 mg kan gebruikt worden bij patiënten bij wie de optimale monotherapie van 20 mg olmesartan medoxomil alleen, de bloeddruk onvoldoende onder controle brengt.

Olmesartan medoxomil 20 mg / hydrochloorthiazide 25 mg kan gebruikt worden bij patiënten bij wie de combinatie olmesartan medoxomil 20 mg / hydrochloorthiazide 12,5 mg de bloeddruk niet adequaat onder controle brengt.

Ouderen (65 jaar of meer):
Bij oudere personen wordt dezelfde combinatiedosis aangeraden als bij volwassenen.

Nierinsufficiëntie:
Regelmatige controle van de nierfunctie wordt aanbevolen wanneer Belsar Plus gebruikt wordt bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-60 ml/min) (zie rubriek 4.4). Het gebruik van Belsar Plus is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 4.3).

Leverinsufficiëntie:
Bij patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie moet Belsar Plus met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden (zie rubrieken 4.4, 5.2). Bij patiënten met een matige leverinsufficiëntie wordt een aanvangsdosis van 10 mg olmesartan medoxomil per dag aangeraden en de maximale dosis mag niet hoger zijn dan 20 mg olmesartan medoxomil per dag.
Bij patiënten met een leverfunctiestoornis die tevens een diureticum en/of ander anti-hypertensivum nemen, wordt aangeraden de bloeddruk en nierfunctie van nabij te volgen.
Er is geen ervaring in het gebruik van olmesartan medoxomil bij patiënten met een ernstige leverstoornis.
Belsar Plus mag niet gebruikt worden bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.3 en 5.2), cholestase of bij een galobstructie (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten:
De veiligheid en effectiviteit van Belsar Plus bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

De tablet moet ingeslikt worden met voldoende vloeistof (bv. een glas water). De tablet mag niet gekauwd worden en wordt elke dag op hetzelfde tijdstip ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor andere van sulfonamiden afgeleide substanties (daar hydrochloorthiazide een van de sulfonamiden afgeleid geneesmiddel is).
- Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min).
- Refractaire hypokaliëmie, hypercalciëmie, hyponatriëmie en sympthomatische hyperuricemie.
- Ernstige leverinsufficiëntie, cholestase en galwegobstructie.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Het gelijktijdig gebruik van Belsar Plus met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (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 een therapie met een sterk werkzaam diureticum, een zoutarm dieet, diarree of braken. Een dergelijke toestand moet gecorrigeerd worden vooraleer Belsar Plus toe te dienen.

Overige condities met stimulatie van het renine-angiotensine-aldosteron systeem:
Bij patiënten bij wie de vasculaire tonus en nierfunctie voornamelijk van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteron systeem afhankelijk zijn (bijvoorbeeld patiënten met een ernstig congestief hartfalen of onderliggende nierziekten, inclusief stenose van de nierarterie) is de behandeling met geneesmiddelen die dit systeem beïnvloeden geassocieerd met acute hypotensie, azotemie, oligurie of, in zeldzame gevallen, acuut nierfalen.

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

Nierinsufficiëntie en niertransplantatie:
Belsar Plus mag niet gebruikt worden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min) (zie rubriek 4.3). Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte tot matige nieraandoening (creatinineklaring <60 ml/min, maar ≥ 30 ml/min). Bij dergelijke patiënten kan Belsar Plus toegediend worden mits de nodige voorzorgen in acht genomen worden en een periodieke controle van de kalium-, creatinine en urinezuurspiegels wordt aanbevolen. Een thiazide-diuretica geassocieerde azotemie kan optreden bij patiënten met een gestoorde nierfunctie. Indien progressieve nierinsufficiëntie manifest wordt, dient de behandeling nauwkeurig te worden herbeoordeeld en zal het stoppen van de diuretische therapie overwogen worden. Er is geen ervaring met de toediening van Belsar Plus bij patiënten met een recente niertransplantatie.

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

Leverinsufficiëntie:
Op dit moment is er geen ervaring bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Bovendien kunnen bij patiënten met een verminderde leverfunctie of een progressieve leveraandoening, kleine veranderingen in de waterhuishouding en de elektrolyt-balans gedurende de thiazide-therapie aanleiding geven tot levercoma. Daarom moet men nauwlettend te werk gaan bij patiënten met een licht tot matig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2). Ernstige leverinsufficiëntie, cholestase en galblaasobstructie zijn contra-indicaties voor het gebruik van Belsar Plus (zie rubrieken 4.3, 5.2).

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 Belsar Plus wordt daarom bij dergelijke patiënten niet aanbevolen.

Metabole en endocriene effecten:
Thiazide-diuretica kunnen de glucosetolerantie verminderen. Bij diabetici kunnen dosisaanpassingen van insuline of orale hypoglycemiërende geneesmiddelen nodig zijn (zie rubriek 4.5). Tijdens behandeling met thiaziden kan een latente diabetes mellitus manifest worden.

Een toename van de cholesterol- en triglyceridenwaarden zijn bekende ongewenste effecten bij een thiazide-therapie.
Bij sommige patiënten die thiazide diuretica nemen kan hyperuricemie voorkomen of kan het ontstaan van manifeste jicht bespoedigd worden.

Verstoring van het elektrolytenevenwicht:
Bij elke patiënt die een diureticatherapie volgt, moeten regelmatig de serumelektrolytenwaarden bepaald worden.
Thiaziden, waaronder hydrochloorthiazide, kunnen een verstoring veroorzaken in de waterhuishouding of de elektrolytbalans in het lichaam (o.a. hypokaliëmie, hyponatriëmie en hypochloremische alkalose). Signalen wijzend op een verstoorde water- of electrolytbalans zijn een droge mond, dorst, zwakte, lethargie, slaperigheid, onrustig zijn, spierpijnen of -kramp, spiermoeheid, hypotensie, oligurie, tachycardie en gastro-intestinale ongemakken zoals misselijkheid en braken (zie rubriek 4.8).

Het risico op een hypokaliëmie is het grootst bij patiënten met levercirrhose, een snelle diurese, bij patiënten die onvoldoende elektrolyten oraal innemen en patiënten die gelijktijdig behandeld worden met corticosteroïden of ACTH (zie rubriek 4.5).
Daarentegen kan door de olmesartan medoxomilcomponent van Belsar Plus hyperkaliëmie veroorzaakt worden door antagonisme van de angiotensine II receptoren (AT_1). Dit kan met name voorkomen indien er sprake is van nierinsufficiëntie en/of hartfalen en diabetes mellitus. Bij risicopatiënten wordt een nauwgezette controle van het serumkalium aanbevolen. Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kalium bevattende zoutvervangers en andere medicijnen die het serumkalium kunnen doen stijgen (bijvoorbeeld heparine) mogen, zei het voorzichtig, samen met Belsar Plus gebruikt worden (zie rubriek 4.5).
Er zijn geen aanwijzingen dat olmesartan medoxomil een door diuretica geïnduceerde hyponatriëmie zou verminderen of voorkomen. Het chloride-tekort is meestal mild en behoeft doorgaans geen behandeling.
Thiaziden kunnen de calciumexcretie in de urine verminderen en het is mogelijk dat er een tijdelijke, lichte verhoging van het serumcalcium optreedt, zonder dat er een aandoening van het calciummetabolisme bekend is.
Hypercalciëmie kan een symptoom van zijn van een verborgen hyperparathyreoïdie. De thiazidetherapie moet gestaakt worden alvorens een test uit te voeren op de parathyroïde functie.
Thiaziden kunnen de excretie van magnesium in de urine verhogen, wat kan leiden tot een hypomagnesiëmie.
Bij warm weer kan een verdunnings-hyponatriëmie optreden bij oedemateuze patiënten.

Lithium:
Zoals met andere geneesmiddelen die angiotensine II receptorantagonisten en thiaziden bevatten, wordt het gelijktijdig gebruik van lithium en Belsar Plus niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

“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 onwikkelt 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.

Choroïdale effusie, acute myopie en secundaire gesloten hoek glaucoom:
Hydrochloorthiazide, een sulfonamide, kan een idiosyncratische reactie veroorzaken, wat resulteert in choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, acute voorbijgaande myopie en acuut gesloten hoek glaucoom. Symptomen zijn onder meer acute verminderde gezichtsscherpte of oogpijn en deze treden meestal op binnen enkele uren tot weken na de opstart van het geneesmiddel. Onbehandeld acuut gesloten hoek glaucoom kan leiden tot permanent verlies van het gezichtsvermogen. De primaire behandeling bestaat erin om hydrochloorthiazide zo snel mogelijk stop te zetten. Snelle medische of chirurgische behandelingen moeten worden overwogen als de intra-oculaire druk ongecontroleerd blijft. Risicofactoren voor het ontwikkelen van acute gesloten hoek glaucoom kan een voorgeschiedenis van sulfonamide of penicilline-allergie omvatten.

Niet-melanome huidkanker:
Er is een verhoogd risico op niet-melanome huidkanker (NMSC) [basaalcelcarcinoom (BCC) en plaveiselcelcarcinoom (SCC)] bij blootstelling aan een toenemende cumulatieve dosis hydrochloorthiazide (HCTZ) waargenomen bij twee epidemiologische onderzoeken op basis van het Deense Nationaal Kankerregister. De fotosensibiliserende werking van HCTZ zou kunnen werken als een mogelijk mechanisme voor NMSC.

Patiënten die HCTZ innemen moeten worden geïnformeerd over het risico op NMSC en moeten worden geadviseerd hun huid regelmatig te controleren op nieuwe laesies en verdachte huidlaesies onmiddellijk te melden. Er dienen mogelijke preventieve maatregelen zoals beperkte blootstelling aan zonlicht en uv-stralen en, in het geval van blootstelling, afdoende bescherming aan de patiënten te worden aanbevolen om het risico op huidkanker tot een minimum te beperken. Verdachte huidlaesies moeten onmiddellijk worden onderzocht, mogelijk met inbegrip van histologisch onderzoek van biopsieën. Het gebruik van HCTZ bij patiënten die eerder NMSC hebben gehad moet mogelijk ook worden heroverwogen (zie ook rubriek 4.8).

Acute respiratoire toxiciteit
Er zijn zeer zeldzame ernstige gevallen van acute respiratoire toxiciteit, waaronder ‘acute respiratory distress’-syndroom (ARDS), gemeld na inname van hydrochloorthiazide. Longoedeem ontwikkelt zich doorgaans binnen minuten tot uren na inname van hydrochloorthiazide. Bij aanvang omvatten de symptomen dyspneu, koorts, verslechtering van de longfunctie en hypotensie. Als de diagnose ARDS wordt vermoed, dient de behandeling met Belsar Plus te worden gestaakt en een passende behandeling te worden gegeven. Hydrochloorthiazide mag niet worden toegediend aan patiënten bij wie eerder ARDS optrad na inname van hydrochloorthiazide.

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

Anti-doping test:
Het hydrochloorthiazide dat in dit geneesmiddel zit, kan een positief resultaat opleveren in een anti-doping test.

Zwangerschap:
Angiotensine-II-receptorantagonisten mogen niet opgestart worden tijdens de zwangerschap. Tenzij het noodzakelijk is een therapie met angiotensine-II-receptorantagonisten verder te zetten, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, een andere antihypertensieve therapie met bewezen veiligheidsprofiel bij gebruik tijdens de zwangerschap krijgen. Als de zwangerschap vastgesteld wordt, moet de behandeling met angiotensine-II-receptorantagonisten onmiddellijk gestopt worden en indien van toepassing, moet een alternatieve therapie opgestart worden (zie rubrieken 4.3 en 4.6)

Overige:
Net als bij alle andere antihypertensiva, kan een excessieve bloeddrukverlaging bij algemene atherosclerose, bij patiënten met ischemische hartziekten of een ischemische cerebrale vasculaire aandoening leiden tot een myocardinfarct of een beroerte.

Overgevoeligheidsreacties voor hydrochloorthiazide kunnen bij alle patiënten voorkomen, maar het is meer waarschijnlijk bij patiënten met een voorgeschiedenis van allergie of asthma bronchiale.

Er is melding gemaakt van exacerbatie of activering van systemische lupus erythematosis bij gebruik van thiazide diuretica.

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met een zeldzame erfelijke aandoening van galactose intolerantie, Lapp-lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Potentiële interacties gerelateerd aan zowel olmesartan medoxomil als hydrochloorthiazide:

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

Lithium:
Omkeerbare verhogingen van serumlithiumconcentraties en toxiciteit zijn gemeld gedurende gelijktijdige toediening van lithium met ACE-remmers en zelden met angiotensine II receptorantagonisten. Bovendien wordt de renale klaring van lithium verminderd door thiazide diuretica, waardoor de kans op een lithiumintoxicatie stijgt. Daarom wordt de combinatie van Belsar Plus met lithium niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Indien gecombineerd gebruik noodzakelijk is, moet het serumlithium zorgvuldig gecontroleerd te worden.

Gelijktijdig gebruik met voorzorg

Baclofen:
Potentiëring van het antihypertensieve effect kan optreden.

NSAID's (Niet Steroïdale Anti-Inflammatoire Drugs):
Het gebruik van NSAID's (i.e. acetylsalicylzuur (> 3 g/dag), COX-2-remmers en niet-selectieve NSAID's) kan het antihypertensieve effect van de thiazide diuretica en angiotensine II receptorantagonisten verminderen. Bij sommige patiënten met een belaste nierfunctie (vb. gedehydrateerde patiënten of oudere personen met gecompromitteerde nierfunctie) kan de gelijktijdige toediening van angiotensine II receptorantagonisten en middelen die het cyclo-oxygenase remmen, resulteren in een verdere verslechtering van de nierfunctie, inclusief een mogelijk acuut nierfalen, welke meestal reversibel is. Daarom zal de combinatie met voorzichtigheid worden toegediend, vooral bij oudere personen. Patiënten moeten adequaat gehydrateerd zijn en de nierfunctie moet gecontroleerd worden bij aanvang van de therapie en periodiek daarna.

Gelijktijdig gebruik waarmee rekening gehouden moet worden

Amifostine:
Potentiëring van het antihypertensieve effect kan optreden.

Andere antihypertensiva:
Het bloeddrukverlagend effect van Belsar Plus kan verhoogd worden door gelijktijdig gebruik van andere antihypertensiva.

Alcohol, barbituraten, narcotica en antidepressiva:
Potentiëring van orthostatische hypotensie kan optreden.

Potentiële interacties gerelateerd aan olmesartan medoxomil:

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

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 of 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).

Geneesmiddelen die de kaliumspiegels beïnvloeden:
Op basis van 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, ACE-remmers) (zie rubriek 4.4). Regelmatige controle van het serumkalium wordt aanbevolen wanneer Belsar Plus samen met andere geneesmiddelen die de kaliumbalans beïnvloeden gebruikt moet worden.

Colesevelam, een galzuurbindend middel:
Bij gelijktijdige toediening met het galzuurbindend middel, Colesevelam hydrochloride, vermindert de systemische blootstelling, de piek plasmaconcentratie en de t1/2 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).

Additionele informatie

Bij behandeling met een antacidum (aluminium-magnesiumhydroxide) werd een bescheiden daling van de biologische beschikbaarheid van olmesartan gezien.

Olmesartan medoxomil had geen significant effect op de farmacokinetiek en farmacodynamiek van warfarine of de farmacokinetiek van digoxine.

Bij gezonde personen had het gelijktijdig gebruik van olmesartan medoxomil en pravastatine geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van elk van beide componenten.

Olmesartan had geen klinisch relevante remmende werking op de menselijke cytochroom P450 enzymen 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4 *in vitro* en geen of een minimaal inducerend effect op de activiteiten van het cytochroom P450 bij ratten. Er zijn geen klinisch relevante interacties te verwachten tussen olmesartan en geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door genoemde cytochroom P450 enzymen.

Potentiële interacties gerelateerd aan hydrochloorthiazide:

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

Geneesmiddelen die de kaliumspiegels beïnvloeden:
Het kaliumverlagend effect van hydrochloorthiazide (zie rubriek 4.4) kan gepotentieerd worden door gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die geassocieerd zijn met kaliumverlies en hypokaliëmie (o.a. kaliuretische diuretica, laxantia, corticosteroïden, ACTH, amfotericine, carbenoxolone, penicilline G natrium of salicylzuurderivaten). Dergelijk gelijktijdig gebruik wordt derhalve niet aanbevolen.

Gelijktijdig gebruik met voorzorg

Calciumzouten:
Thiaziden kunnen de serumcalciumspiegel verhogen doordat ze de uitscheiding van calcium verminderen. Indien het nodig is calciumsupplementen voor te schrijven dan moet ook het serumcalcium nagekeken worden en op basis hiervan zal de dosis van het supplement aangepast worden.

Colestyramine en colestipol:
In aanwezigheid van anionuitwisselende harsen is de opname van hydrochloorthiazide verminderd.

Digitalis glycosiden:
Thiaziden-geïnduceerde hypokaliëmie of hypomagnesiëmie kan het ontstaan van een digitalis geïnduceerde hartritmestoornis bevorderen.

Geneesmiddelen die beïnvloed worden door verstoring van de kaliumwaarden in het bloed:
Regelmatige controle van het serumkalium en ECG wordt aanbevolen wanneer Belsar Plus gebruikt wordt samen met andere geneesmiddelen die beïnvloed worden door verstoring van de kaliumwaarden in het bloed (b.v. digitalis glycosiden en anti-arrhythmica) en met de volgende torsades de pointes (ventriculaire tachycardie)-inducerende geneesmiddelen (waaronder enkele anti-arrhythmica), daar hypokaliëmie een predisponerende factor is voor het ontstaan van torsades de pointes (ventriculaire tachycardie):

- Klasse Ia anti-arrhythmica b.v. kinidine, hydrokinidine, disopyramide
- Klasse III anti-arrhythmica (b.v. amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide)
- Sommige anti-psychotica (b.v. thioridazine, chloorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, cyamemazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, haloperidol, droperidol).
- Andere (b.v. bepridil, cisapride, diphemanil, erythromycine I.V., halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacine, terfenadine, vincamine I.V.).

Niet-depolariserende skeletspierrelaxantia (b.v. tubocurarine):
Het effect van niet-depolariserende skeletspierrelaxantia kan versterkt worden door hydrochloorthiazide.

Anticholinergica (b.v. atropine, biperiden):
Verhoging van de biologische beschikbaarheid van diuretica van het thiazide type door vermindering van de gastro-intestinale motiliteit en een minder frequente maaglediging.

Antidiabetische geneesmiddelen (orale geneesmiddelen en insuline):
Behandeling met thiaziden kan de glucose tolerantie beïnvloeden. Aanpassing van de dosis van het antidiabetisch geneesmiddel kan nodig zijn (zie rubriek 4.4).

Metformine:
Het gebruik van metformine moet omzichtig gebeuren wegens het risico op melkzuurvergiftiging door hydrochloorthiazide geïnduceerd nierfalen.

Beta-blokkers en diazoxide:
Het hyperglycemisch effect van beta-blokkers en diazoxide kan versterkt worden door thiaziden.

Bloeddrukverhogende amines (b.v. noradrenaline):
Het effect van bloeddrukverhogende amines kan verminderen.

Geneesmiddelen die gebruikt worden bij de behandeling van jicht (b.v. probenecid, sulfinpyrazon en allopurinol):
Aanpassing van de dosis van uricosurische geneesmiddelen kan nodig zijn daar hydrochloorthiazide de serumurinezuurspiegel kan verhogen. Een verhoging van de dosis probenecid of sulfinpyrazon kan nodig zijn. Het gelijktijdig gebruik van thiaziden kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties op allopurinol verhogen.

Amantadine:
Thiaziden kunnen het risico op bijwerkingen veroorzaakt door amantadine verhogen.

Cytotoxische geneesmidddelen (b.v. cyclofosfamide, methotrexaat):
Thiaziden kunnen de renale excretie van cytotoxische geneesmiddelen verminderen en hun myelosuppressief effect versterken.

Salicylaten:
Hydrochloorthiazide kan het toxisch effect op het centraal zenuwstelsel van een hoge dosis salicylaten versterken.

Methyldopa:
Er bestaan geïsoleerde rapporten over hemolytische anemie optredend bij gelijktijdig gebruik van hydrochloorthiazide en methyldopa.

Ciclosporine:
Gelijktijdige behandeling met ciclosporine kan het risico op hyperuricemie en jicht-achtige complicaties doen toenemen.

Tetracyclines:
Gelijktijdig gebruik van tetracyclines met thiazide diuretica verhoogt het risico op een door tetracycline geïnduceerde toename van ureum. Deze interactie is waarschijnlijk niet van toepassing voor doxycycline.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap (zie rubriek 4.3):
Rekening houdende met de effecten op de zwangerschap, van elk van de componenten van dit combinatiegeneesmiddel, wordt het gebruik van Belsar Plus niet aangeraden tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4).
Het gebruik van Belsar Plus is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

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

Op basis van epidemiologisch onderzoek naar de teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-inhibitoren tijdens de eerste trimester van de zwangerschap kon geen sluitend bewijs gevonden worden; echter een kleine verhoging van het risico kan niet uitgesloten worden. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische informatie over het risico met angiotensine-II-receptorantagonisten bestaat, kunnen er gelijkaardige risico's bestaan voor deze geneesmiddelenklasse. Tenzij het verderzetten van de angiotensine receptorblokkertherapie essentieel is, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, overschakelen naar een alternatieve anti-hypertensieve therapie met aangetoond veiligheidsprofiel bij zwangerschap. Als een zwangerschap vastgesteld wordt, moet de behandeling met angiotensine-II-receptorantagonisten onmiddellijk onderbroken worden en indien nodig zal een alternatieve therapie opgestart worden.

Inductie van humane foetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, retardatie van de ossificatie van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkalmiëmie) is gekend bij blootstelling tijdens het 2e en 3e trimester aan een angiotensine-II-receptorantagonisten therapie (zie rubriek 5.3 "Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek).

Als er vanaf het 2e trimester van de zwangerschap blootstelling geweest is aan een angiotensine-II-receptorantagonist, wordt een echografie van de nierfunctie en de schedel aangeraden. Zuigelingen van wie de moeder angiotensine-II-receptorantagonisten genomen hebben, moeten van nabij opgevolgd worden voor hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Hydrochloorthiazide:
Het gebruik van hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap en dan voornamelijk tijdens het eerste trimester is slechts in geringe mate gekend. Dierproeven zijn ontoereikend.

Hydrochloorthiazide gaat door de placenta. Op basis van het farmacologisch werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap, de foeto-placentaire perfusie compromitteren en kunnen er foetale en neonatale effecten zoals icterus, verstoring van de elektrolytenbalans en thrombocytopenia optreden.

Hydrochloorthiazide mag niet gebruikt worden voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of preëclampsie door het risico op verminderd plasmavolume en placenta hypoperfusie, zonder dat er een voordelig effect is op het verloop van de aandoening.

Hydrochloorthiazide mag niet gebruikt worden voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen, tenzij in uitzonderlijke situaties waar geen enkele andere therapie kan aangewend worden.

Borstvoeding:

Olmesartan medoxomil:
Daar er geen informatie beschikbaar is omtrent het gebruik van Belsar Plus tijdens de borstvoeding, wordt Belsar Plus niet aangeraden en gaat de voorkeur uit naar alternatieve behandelingen met een beter gedocumenteerd veiligheidsprofiel bij borstvoeding, zeker wanneer het een boreling of vroeggeborene betreft.

Hydrochloorthiazide:
Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Thiaziden in hoge dosis die een intense diurese geven, kunnen de melkafgifte verhinderen.
Het gebruik van Belsar Plus tijdens de borstvoeding wordt niet aangeraden.
Als Belsar Plus gebruikt wordt tijdens de borstvoeding, moet de dosis zo laag mogelijk gehouden worden.

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

Belsar Plus heeft een lichte tot matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te besturen. Patiënten die een bloeddrukverlagende therapie volgen kunnen zich soms duizelig of vermoeidheid voelen waardoor hun reactievermogen daalt.

4.8 Bijwerkingen

De meest frequent gemelde bijwerkingen tijdens een Belsar Plus behandeling waren hoofdpijn (2,9%), duizeligheid (1,9%) en vermoeidheid (1,0%).

Hydrochloorthiazide kan een volume depletie veroorzaken of verergeren, wat kan leiden tot een verstoring van de elektrolytenbalans (zie rubriek 4.4).

In klinische studies met een observatietijd tot 21 maanden waarbij 1.155 patiënten behandeld werden met olmesartan medoxomil / hydrochloorthiazide combinaties, met doseringen van 20/12,5 mg of 20/25 mg en waarbij 466 patiënten een placebo toegediend kregen, was de algehele incidentie van bijwerkingen voor beide groepen vergelijkbaar.
De frequentie van stopzetting van de therapie ten gevolge van een bijwerking was ook vergelijkbaar voor olmesartan medoxomil / hydrochloorthiazide combinaties 20/12,5 mg en 20/25 mg (2%) en voor placebo (3%). De frequentie van de bijwerkingen door olmesartan medoxomil / hydrochloorthiazide in vergelijking tot placebo bleek onafhankelijk te zijn van de leeftijd (< 65 jaar versus ≥ 65 jaar), het geslacht of het ras. Duizeligheid trad wel iets vaker op bij patiënten met een leeftijd ≥ 75 jaar.

Er werd een bijkomend onderzoek gedaan naar het veiligheidsprofiel van de hoge dosis combinatie van Belsar Plus.
Aan 3.709 patiënten werd olmesartan medoxomil gegeven in combinatie met hydrochloorthiazide in een dosis van 40 mg/12,5mg of 40mg/25 mg.

In onderstaande tabel staan de bijwerkingen die waargenomen werden tijdens de klinische onderzoeken, de veiligheidsonderzoeken na registratie en de spontane bijwerkingen tijdens een Belsar Plus behandeling, alsook de bijwerkingen die gekend zijn uit het veiligheidsprofiel van elk van de individuele componenten (olmesartan medoxomil en hydrochloorthiazide).

De volgende terminologie wordt gebruikt om de frequentie van de bijwerkingen weer te geven:
zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100 tot <1/10); soms (≥ 1/1.000 tot <1/100); zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA Systeem Orgaan klasse	Bijwerking	Frequentie		
		Belsar Plus	Olmesartan	HCTZ
Infecties en parasitaire aandoeningen	sialadenitis			zelden
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)			niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	aplastische anemie			zelden
	beenmergdepressie			zelden
	hemolytische anemie,			zelden
	leukopenie			zelden
	neutropenie/agranulocytose			zelden
	thrombocytopenie		soms	zelden
Immuunsysteemaandoeningen	anaphylactische reacties		soms	soms
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	anorexia			soms
	glycosurie			vaak
	hypercalciëmie			vaak
	hypercholesterolemie	soms		zeer vaak
	hyperglycemie			vaak
	hyperkaliëmie		zelden	
	hypertriglyceridemie	soms	vaak	zeer vaak
	hyperuricemie	soms	vaak	zeer vaak
	hypochloriëmie			vaak
	hypochloremische alkalose			zeer zelden

	hypokaliëmie			vaak
	hypomagnesiëmie			vaak
	hyponatriëmie			vaak
	hyperamylasemie			vaak
Psychische stoornissen	apathie			zelden
	depressie			zelden
	rusteloosheid			zelden
	slaapstoornissen			zelden
Zenuwstelselaandoeningen	verwardheid			vaak
	convulsies			zelden
	bewustzijnsstoringen (zoals bewusteloosheid)	zelden		
	duizeligheid/licht gevoel in het hoofd	vaak	vaak	vaak
	hoofdpijn	vaak	vaak	zelden
	verlies van eetlust			soms
	paresthesieën			zelden
	posturale duizeligheid	soms		
	slaperigheid	soms		
	syncope	soms		
Oogaandoeningen	verminderde traanvorming			zelden
	tijdelijk wazig zicht			zelden
	verslechtering van bestaande myopie			soms
	acute myopie, acuut gesloten hoek glaucoom			niet bekend
	choroïdale effusie			niet bekend
	xanthopsie			zelden
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	vertigo	soms	soms	zelden
Hartaandoeningen	angina pectoris		soms	
	hartritmestoornissen			zelden
	palpitaties	soms		
Bloedvataandoeningen	embolie			zelden
	hypotensie	soms	zelden	
	necrotische angiitis (vasculitis, cutane vasculitis)			zelden
	orthostatische hypotensie	soms		soms
	thrombose			zelden
	bronchitis		vaak	

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	hoesten	soms	vaak	
	dyspnoe			zelden
	interstitiële pneumonie			zelden
	pharyngitis		vaak	
	longoedeem			zelden
	ademnood			soms
	rhinitis		vaak	
	'acute respiratory distress'-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)			zeer zelden
Maagdarmstelselaandoeningen	buikpijn	soms	vaak	vaak
	constipatie			vaak
	diarrhee	soms	vaak	vaak
	dyspepsie	soms	vaak	
	maagirritatie			vaak
	gastro-enteritis		vaak	
	meteorisme			vaak
	misselijkheid	soms	vaak	vaak
	pancreatitis			zelden
	paralytische ileus			zeer zelden
	braken	soms	soms	vaak
	intestinaal angio-oedeem		zelden	
	"sprue-like" enteropathie (zie rubriek 4.4)		zeer zelden	
Lever- en galaandoeningen	acute cholecystitis			zelden
	geelzucht (intrahepatische cholestatische icterus)			zelden
	auto-immuunhepatitis*		niet bekend	
Huid- en onderhuidaandoeningen	allergische dermatitis		soms	
	anafylactische huidreacties			zelden
	angioneurotisch oedeem	zelden	zelden	
	cutane lupus erythematose-achtige reacties			zelden
	eczeem	soms		
	erytheem			soms
	exantheem		soms	
	fotosensibiliteitsreacties			soms
	pruritus		soms	soms
	purpura			soms

	rash	soms	soms	soms
	reactivatie van cutaan lupus erythematosus			zelden
	toxische epidermale necrolyse			zelden
	urticaria	zelden	soms	soms
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	arthralgia	soms		
	arthritis		vaak	
	rugpijn	soms	vaak	
	spierspasmen	soms	zelden	
	spierzwakte			zelden
	myalgie	soms	soms	
	pijn in de ledematen	soms		
	parese			zelden
	skeletpijn		vaak	
Nier- en urinewegaandoeningen	acuut nierfalen	zelden	zelden	
	haematurie	soms	vaak	
	interstitiële nefritis			zelden
	nierinsufficiëntie		zelden	
	verstoorde nierfunctie			zelden
	urinebuis infectie		vaak	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	erectiestoornissen	soms		soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	asthenie	vaak	soms	
	borstpijn	vaak	vaak	
	gezichtsoedeem		soms	
	vermoeidheid	vaak	vaak	
	koorts			zelden
	griepachtige symptomen		vaak	
	lethargie		zelden	
	malaise	zelden	soms	
	pijn		vaak	
	perifeer oedeem	vaak	vaak	
	zwakte	soms		
	alanine aminotransferase verhoogd	soms		
	aspartaat aminotransferase verhoogd	soms		
	serumcalcium verhoogd	soms		
	serum creatinine verhoogd	soms	zelden	vaak

Onderzoeken	serum creatine phosphokinase verhoogd		vaak	
	serumglucose verhoogd	soms		
	hematocrietwaarden gedaald	zelden		
	hemoglobinewaarden gedaald	zelden		
	serumlipiden verhoogd	soms		
	serumkalium verlaagd	soms		
	serumkalium verhoogd	soms		
	serumureum verhoogd	soms	vaak	vaak
	serumureumstikstof verhoogd	zelden		
	serumurinezuur verhoogd	zelden		
	gamma glutamyl transferase verhoogd	soms		
	stijging van de lever-enzymes		vaak	

* 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.

Rhabdomyolyse werd in enkele alleenstaande gevallen gemeld in associatie met een tijdelijke inname van angiotensine-II-receptorblokkers.

Niet-melanome huidkanker: op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen (zie ook rubrieken 4.4 en 5.1).

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
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: 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

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de effecten of behandeling van een overdosering van Belsar Plus. De patiënt moet nauwgezet bewaakt worden en de behandeling moet symptomatisch en ondersteunend zijn. De behandeling hangt af van de tijd sinds de inname en van de ernst van de symptomen. Mogelijke behandelingen zijn het doen braken van de patiënt en/of een maagspoeling. Actieve kool kan nuttig zijn bij de behandeling van een overdosis. Serumelektrolyten en -creatinine moet regelmatig gecontroleerd worden. In geval van hypotensie dient de patiënt in achteroverliggende positie gebracht te worden en zout- en volumesuppletie dient snel toegediend te worden.

De meest waarschijnlijke effecten van overdosering met olmesartan medoxomil zijn hypotensie en tachycardie; een bradycardie kan ook optreden. Een overdosering met hydrochloorthiazide gaat gepaard met een verlies aan elektrolyten (hypokaliëmie, hypochloriëmie) en dehydratatie ten gevolge van de excessieve diurese. De meest voorkomende symptomen van een overdosering zijn misselijkheid en slaperigheid. Hypokaliëmie kan aanleiding geven tot spierspasme en/of hartritmestoornissen geassocieerd met gelijktijdig gebruik van digitalisglycosiden of bepaalde anti-arrhythmica benadrukken.

Er is geen informatie beschikbaar over de dialyseerbaarheid van olmesartan of hydrochloorthiazide.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Angiotensine II antagonisten en diuretica,
ATC-Code: C09D A 08

Werkingsmechanisme / farmacodynamische effecten

Belsar Plus is een geneesmiddel samengesteld uit een angiotensine II receptor antagonist, olmesartan medoxomil, en een thiazide diureticum, hydrochloorthiazide. De combinatie van deze twee geneesmiddelen heeft een additief antihypertensief effect waardoor de bloeddruk meer verlaagd wordt dan waartoe elk van deze stoffen op zichzelf toe in staat is.
Een eenmaaldaagse dosering Belsar Plus zorgt voor een effectieve en gelijkmatige verlaging van de bloeddruk gedurende 24 uur.

Olmesartan medoxomil is een oraal toegediende, actieve, selectieve angiotensine II receptor (type AT_1) antagonist. Angiotensine II is het primair vaso-actief hormoon van het renine-angiotensine-aldosteron systeem en speelt een significante rol in de pathofysiologie van hypertensie. De effecten van angiotensine II zijn: vasoconstrictie, stimulatie van de synthese en afgifte van aldosteron, stimulatie van het hart en natriumreabsorbtie in de nier. Olmesartan blokkeert de vasoconstrictie en de aldosteron secretie door angiotensine II door zijn verbinding met de AT_1-receptor in de weefsels te blokkeren, waaronder het vasculaire gladde spierweefsel en de bijnier. De werking van olmesartan hangt niet af van de bron of de synthese-route van het angiotensine II. Het selectieve antagonisme van de angiotensine II (AT_1) receptoren door olmesartan resulteert in een verhoging van de plasmareninespiegels en angiotensine I en II concentraties en enige daling van de plasma-aldosteron concentratie.

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 langdurig behandelen of van een rebound-hypertensie wanneer de behandeling plots gestopt wordt.

Een eenmaal daagse dosering van olmesartan medoxomil geeft effectieve en gelijkmatige daling van de bloeddruk gedurende 24 uur. Een eenmaal daagse dosering geeft soortgelijke dalingen van de bloeddruk als een dosering van tweemaal daags bij dezelfde totale dagelijkse dosis.

Bij een continue behandeling wordt 8 weken na de aanvang van de therapie een maximale bloeddrukverlaging bereikt, hoewel een aanzienlijk deel van het bloeddrukverlagend effect al na 2 weken behandeling wordt waargenomen.

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

De “Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention” (ROADMAP) studie bij 4.447 patiënten met type 2 diabetes, normo-albuminurie en ten minste één additionele cardiovasculaire risicofactor, onderzocht of een behandeling met olmesartan het ontstaan van microalbuminurie kon vertragen. Gedurende de mediaan opvolgingsperiode van 3,2 jaar, kregen de patiënten ofwel olmesartan of placebo samen met andere antihypertensiva, behalve ACE inhibitoren of ARB’s.

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 2.160) van de patiënten in de olmesartan groep en 9,8% (210 op 2.139) 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 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 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 tot 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%).

Hydrochloorthiazide is een thiazide diureticum. Het antihypertensieve mechanisme van thiazide diuretica is nog niet volledig bekend. Thiazide diurectica hebben een directe invloed op de elektrolytenreabsorbtie in de niertubuli, waardoor de uitscheiding van natrium en chloride verhoogd wordt in nagenoeg vergelijkbare hoeveelheden.
Door de diuretische werking van hydrochloorthiazide vermindert het plasmavolume, verhoogt de plasma-renine activiteit en verhoogt de aldosteron secretie. Daardoor stijgt het verlies aan kalium en bicarbonaat via de urine en daalt het serumkalium. De renine-aldosteron koppeling wordt geregeld door angiotensine II. Het toevoegen van een angiotensine II receptorantagonist neigt daardoor het kaliumverlies door thiazidediuretica om te keren. Het diuretisch effect wordt na 2 uur merkbaar en een maximale diuretische activiteit wordt 4 uur na inname van hydrochloorthiazide bereikt en de werking houdt 6 tot 12 uur aan.

Epidemiologische studies hebben aangetoond dat een langdurige behandeling met hydrochloorthiazide monotherapie het risico op cardiovasculaire mortaliteit of morbiditeit doet dalen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De combinatie van olmesartan medoxomil en hydrochloorthiazide geeft een additieve daling van de bloeddruk die doorgaans toeneemt met de dosis van elk van de componenten. In gepoolde placebo-gecontroleerde studies werd, na correctie van de placebo-waarden, een systolisch / diastolische bloeddrukdaling waargenomen van 12/7 mm Hg en 16/9 mm Hg na toediening van respectievelijk 20/12,5 mg en 20/25 mg olmesartan medoxomil / hydrochloorthiazide. Leeftijd en geslacht hadden geen klinisch relevante invloed op de reactie op een olmesartan medoxomil / hydrochloorthiazide combinatiebehandeling.

Wanneer aan patiënten bij wie de bloeddruk onvoldoende gecontroleerd is door olmesartan medoxomil 20 mg in monotherapie, 12,5 mg respectievelijk 25 mg hydrochloorthiazide toegevoegd werd, werd bij een 24-uur ambulante systolische / diastolische bloeddrukmeting een bijkomende bloeddrukdaling vastgesteld van 7/5 mm Hg respectievelijk 12/7 mm Hg in vergelijking met de olmesartan medoxomil monotherapie baseline-gegevens. Wanneer de additionele gemiddelde systolische / diastolische bloeddrukdalingen op een conventionele manier werden gemeten, bedroegen de gemeten waarden 11/10 mm Hg respectievelijk 16/11 mm Hg op het eind van het doseringsinterval (‘at trough’) ten opzichte van de baseline-waarden.

De werkzaamheid van de combinatie olmesartan medoxomil / hydrochloorthiazide bleef gehandhaafd gedurende een langetermijnbehandeling (1 jaar). Het stopzetten van de olmesartan medoxomil therapie, al dan niet met een gelijktijdige hydrochloorthiazide therapie, gaf geen aanleiding tot “rebound” hypertensie.
De effecten van een vaste dosis combinatietherapie olmesartan medoxomil / hydrochloorthiazide op de mortaliteit en de cardiovasculaire morbiditeit zijn momenteel nog onbekend.

Andere 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.

Niet-melanome huidkanker: op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen. Één onderzoek omvatte een populatie die bestond uit 71 533 gevallen van BCC en 8629 gevallen van SCC die werden gekoppeld aan respectievelijk 1 430 833 en 172 462 populatiecontroles. Een hoog gebruik van HCTZ (≥50 000 mg cumulatief) werd in verband gebracht met een aangepaste AR van 1,29 (95% BI: 1,23-1,35) voor BCC en 3,98 (95% BI: 3,68-4,31) voor SCC. Er werd voor zowel BCC als SCC een duidelijk cumulatief dosisafhankelijk verband waargenomen. Een ander onderzoek wees op een mogelijk verband tussen lipkanker (SCC) en blootstelling aan HCTZ: 633 gevallen van lipkanker werden gekoppeld aan 63 067 populatiecontroles met behulp van een risicogestuurde bemonsteringsstrategie. Er werd een cumulatief dosisafhankelijk verband aangetoond met een aangepaste AR van 2,1 (95% BI: 1,7-2,6) stijgend tot AR 3,9 (3,0-4,9) voor hoog gebruik (~25 000 mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis (~100 000 mg) (zie ook rubriek 4.4).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

Olmesartan medoxomil:
Olmesartan medoxomil is een pro-drug. Tijdens de absorptie uit het maagdarmkanaal wordt het snel door esterasen uit de darmmucosa en in het portale bloed omgezet in olmesartan, de farmacologisch actieve metaboliet. Er is geen intact olmesartan medoxomil 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%.

De gemiddelde piekplasmaconcentratie (C_{max}) van olmesartan wordt bereikt binnen de 2 uur die volgen op een orale inname van olmesartan medoxomil. De olmesartan plasmaconcentraties stijgen ongeveer lineair bij toenemende enkelvoudige orale doseringen tot zo’n 80 mg.

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

Er zijn geen klinisch relevante geslachtsafhankelijke 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 olmesartan medoxomil en warfarine). De binding van olmesartan aan bloedcellen is te verwaarlozen. Het gemiddelde verdelingsvolume na intraveneuze dosering is laag (16-29 liter).

Hydrochloorthiazide:
De gemiddelde tijd om de maximale plasmaconcentratie aan hydrochloorthiazide te bereiken bedraagt 1,5 tot 2 uur na orale inname van olmesartan medoxomil / hydrochloorthiazide combinatiepreparaat. Hydrochloorthiazide is voor 68% gebonden aan de plasma-eiwitten en het schijnbaar distributievolume bedraagt 0,83 – 1,14 L/kg.

Biotransformatie en eliminatie

Olmesartan medoxomil
De totale plasmaklaring was 1,3 L/h (CV, 19%) en was relatief langzaam vergeleken met de hepatische bloedstroom (ca. 90 L/h). Na een enkele orale dosering ^{14}C-gemerkt olmesartan medoxomil, werd 10-16% van de toegediende radioactiviteit in de urine uitgescheiden (de overgrote meerderheid binnen 24 uur na toediening van de dosis) en de rest in de faeces. Op basis van de systemische beschikbaarheid van 25,6% kan worden berekend dat 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 gecontraindiceerd (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/h en deze was dosisonafhankelijk.

Hydrochloorthiazide
Hydrochloorthiazide wordt niet gemetaboliseerd in het menselijk lichaam en wordt nagenoeg volledig als onveranderd actief bestanddeel uitgescheiden in de urine. Binnen 48 uur na inname wordt ongeveer 60% van de oraal toegediende dosis als onveranderd actief bestanddeel geëlimineerd. De renale klaring bedraagt 250-300 ml/min. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van hydrochloorthiazide is 10 tot 15 uur.

Belsar Plus

De systemische beschikbaarheid van hydrochloorthiazide wordt met ongeveer 20% verminderd wanneer het samen met olmesartan medoxomil wordt toegediend. Deze geringe daling heeft geen klinische relevantie. De kinetiek van olmesartan is onveranderd indien het samen met hydrochloorthiazide wordt toegediend.

Farmacokinetische eigenschappen bij speciale populaties

Ouderen (65 jaar of meer):
Bij hypertensieve patiënten nam de AUC in steady state toe met ca. 35% bij oudere personen (65-75 jaar) en met ca. 44% bij zeer oude personen (≥ 75 jaar), vergeleken met de jongere leeftijdsgroep (zie rubriek 4.2).
Beperkte data suggereren dat de systemische klaring van hydrochloorthiazide verminderd is bij zowel gezonde als hypertensieve oudere personen, vergeleken met jonge, gezonde vrijwilligers.

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 rubrieken 4.2, 4.4). De halfwaardetijd van hydrochloorthiazide is verlengd bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie:
Na een enkelvoudige orale toediening waren de AUC-waarden van olmesartan respectievelijk 6% en 65% hoger bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie vergeleken met gezonde personen uit de controlegroep. Het ongebonden deel van olmesartan 2 uur na inname bij gezonde personen, patiënten met lichte en matige leverinsufficiëntie was resp. 0,26%, 0,34% en 0,41%.
Na 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 rubrieken 4.2, 4.4).
Leverinsufficiëntie beïnvloedt de farmacokinetiek van hydrochloorthiazide niet significant.

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 Cmax en tot 39% reductie van de AUC van olmesartan. Het effect was minder uitgesproken, 4% en 15% reductie van respectievelijk de Cmax en de AUC, wanneer olmesartan medoxomil toegediend werd 4 uur voor colesevelam hydrochloride. De eliminatie halfwaardetijd van olmesartan werd gereduceerd met 50 – 52% onafhankelijk of dit samen of 4 uur voor colesevelam hydrochloride werd ingenomen (zie rubriek 4.5).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De mogelijke toxiciteit van het combinatiepreparaat olmesartan medoxomil / hydrochloorthiazide werd gedurende 6 maanden onderzocht in een herhaalde orale dosis toxiciteitsstudie bij honden en ratten. Zoals voor elk van de individuele componenten en ook bij de andere geneesmiddelen uit deze klasse is de nier het belangrijkste toxicologisch doelorgaan van de combinatietherapie. De combinatie van olmesartan medoxomil / hydrochloorthiazide veroorzaakte functionele veranderingen van de nier (toename van het ureumstikstof en creatinine in het bloed). Hoge doseringen veroorzaakten tubulaire degeneratie en regeneratie in de nieren van ratten en honden, dit waarschijnlijk door een verandering van de renale hemodynamiek (verminderde nierperfusie als gevolg van de hypotensie met tubulaire hypoxie en tubulaire celdegeneratie tot gevolg). De combinatie van olmesartan medoxomil / hydrochloorthiazide veroorzaakte bij ratten een daling van de rode bloedcel parameters (erythrocyten, hemoglobine en hematocriet) alsook een afname van het gewicht van het hart.
Deze effecten werden ook waargenomen bij andere AT_1 receptor antagonisten en ACE-remmers. Ze lijken veroorzaakt te worden door de farmacologische werking van hoge doses olmesartan medoxomil, maar lijken geen klinische relevantie te hebben binnen de voor de mens aanbevolen therapeutische doseringen.

Genotoxiciteitsstudies, die gebruik maken van de combinatie olmesartan medoxomil en hydrochloorthiazide alsmede van beide individuele componenten, hebben geen klinisch relevante genotoxiciteit aangetoond.

De mogelijke carcinogeniciteit van de combinatie olmesartan medoxomil en hydrochloorthiazide werd niet onderzocht.

Er was geen bewijs van teratogeniciteit bij muizen en ratten die met het olmesartan medoxomil / hydrochloorthiazide combinatiepreparaat behandeld werden. Zoals verwacht bij deze klasse van producten werd foetotoxiciteit vastgesteld bij ratten: het gewicht van de foetus daalt significant wanneer het moederdier tijdens de draagtijd behandeld wordt met het combinatiepreparaat. (zie rubrieken 4.3, 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:
Microkristallijn cellulose
Lactosemonohydraat
Weinig gesubstitueerde hyprolose
Hyprolose
Magnesiumstearaat

Tabletomhulling:
Talk
Hypromellose
Titaniumdioxide (E 171)
Geel ijzer (III)-oxide (E 172)
Rood ijzer (III)-oxide (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Gelamineerde polyamide/aluminium/polyvinylchloride/aluminium blisterverpakking.

Verpakkingen van 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 en 10 x 28 filmomhulde tabletten.
Verpakkingen van 10, 50 en 500 filmomhulde tabletten voor gebruik in hospitaalmilieu (Unit Dose).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611 Luxembourg, Luxembourg

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

België
Belsar Plus 20 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten: BE282782
Belsar Plus 20 mg/25 mg filmomhulde tabletten : BE282791

Luxemburg
Nummers van de vergunningen voor het in de handel brengen:

- Belsar Plus 20 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten: 2011111329
- Belsar Plus 20 mg/25 mg filmomhulde tabletten: 2011111330

Nationale nummers:

- Belsar Plus 20 mg/12,5 mg 14 filmomhulde tabletten: 0422514
- Belsar Plus 20 mg/12,5 mg 28 filmomhulde tabletten: 0422528
- Belsar Plus 20 mg/12,5 mg 50 filmomhulde tabletten – unit dose: 0422559
- Belsar Plus 20 mg/12,5 mg 56 filmomhulde tabletten: 0422531
- Belsar Plus 20 mg/12,5 mg 98 filmomhulde tabletten: 0422545
- Belsar Plus 20 mg/25 mg 14 filmomhulde tabletten: 0422464
- Belsar Plus 20 mg/25 mg 28 filmomhulde tabletten: 0422478
- Belsar Plus 20 mg/25 mg 50 filmomhulde tabletten – unit dose: 0422501
- Belsar Plus 20 mg/25 mg 56 filmomhulde tabletten: 0422481
- Belsar Plus 20 mg/25 mg 98 filmomhulde tabletten: 0422495

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 08/05/2006
Datum van laatste verlenging: 07/06/2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

01/2025

DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST

03/2025