

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Olmesartan Teva Generics 10 mg filmomhulde tabletten
Olmesartan Teva Generics 20 mg filmomhulde tabletten
Olmesartan Teva Generics 40 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Olmesartan Teva Generics 10 mg: Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg olmesartan medoxomil.
Olmesartan Teva Generics 20 mg: Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg olmesartan medoxomil.
Olmesartan Teva Generics 40 mg: Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg olmesartan medoxomil.

Hulpstof met bekend effect:

Olmesartan Teva Generics 10 mg: Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg lactosemonohydraat.
Olmesartan Teva Generics 20 mg: Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg lactosemonohydraat.
Olmesartan Teva Generics 40 mg: Elke filmomhulde tablet bevat 80 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Olmesartan Teva Generics 10 mg: Witte, ronde, standaard convexe, filmomhulde tabletten van 6,1 mm bedrukt met "O" op de ene zijde en "10" op de andere zijde.

Olmesartan Teva Generics 20 mg: Witte, ronde, standaard convexe, filmomhulde tabletten van 8,2 mm bedrukt met "O" op de ene zijde; de andere zijde van de tablet heeft een breukstreep en is bedrukt met "2" links van de breukstreep en "0" rechts van de breukstreep.

Olmesartan Teva Generics 40 mg: Witte, ovaalvormige, filmomhulde tabletten van 15,2 mm lang en 7,1 mm breed bedrukt met "O" op de ene zijde; de andere zijde van de tablet heeft een breukstreep en is bedrukt met "4" links van de breukstreep en "0" rechts van de breukstreep.

Olmesartan Teva Generics 20 mg en 40 mg: De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen aanvangsdosis van olmesartan medoxomil is 10 mg eenmaal per dag. Bij patiënten bij wie de bloeddruk onvoldoende onder controle is met deze dosis, mag de dosis van olmesartan medoxomil verhoogd worden tot de optimale dosis van 20 mg eenmaal per dag. Als een bijkomende

bloeddrukverlaging vereist is, mag de dosis van olmesartan medoxomil verhoogd worden tot een maximum van 40 mg per dag of mag een behandeling met hydrochloorthiazide worden toegevoegd.

Het antihypertensieve effect van olmesartan medoxomil is duidelijk aanwezig binnen de 2 weken na aanvang van de behandeling en is maximaal ongeveer 8 weken na aanvang van de behandeling. Hiermee moet rekening worden gehouden wanneer overwogen wordt om het doseringsschema van een patiënt te wijzigen.

Speciale populaties

Ouderen (65 jaar of ouder)

Bij ouderen is doorgaans geen dosisaanpassing nodig (zie hieronder voor dosisaanbevelingen bij patiënten met nierfunctiestoornis). Als het nodig is om de dosis te verhogen tot de maximale dosis van 40 mg per dag, moet de bloeddruk strikt gecontroleerd worden.

Nierinsufficiëntie

De maximale dosis bij patiënten met een milde tot matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring van 20 – 60 ml/min) is 20 mg olmesartan medoxomil eenmaal per dag, omwille van de beperkte ervaring met hogere doseringen in deze patiëntengroep. Het gebruik van olmesartan medoxomil bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 20 ml/min) wordt niet aanbevolen, omdat er slechts beperkte ervaring is in deze groep van patiënten (zie rubrieken 4.4, 5.2).

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een milde leverfunctiestoornis is geen aanpassing van de doseringsaanbevelingen nodig. Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis, wordt een aanvangsdosis van 10 mg olmesartan medoxomil eenmaal per dag aanbevolen en de maximale dosis mag niet hoger zijn dan 20 mg eenmaal per dag. Het is aan te raden om de bloeddruk en de nierfunctie strikt op te volgen bij patiënten met een leverfunctiestoornis die reeds diuretica en/of andere bloeddrukverlagende geneesmiddelen innemen. Er is geen ervaring met olmesartan medoxomil bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis; daarom wordt het gebruik niet aanbevolen in 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 adolescenten van 6 tot minder dan 18 jaar:

De aanbevolen startdosis van olmesartan medoxomil bij kinderen en adolescenten van 6 tot minder dan 18 jaar is 10 mg olmesartan medoxomil eenmaal daags. Bij kinderen bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle is met deze dosering kan de dosis olmesartan medoxomil verhoogd worden tot 20 eenmaal daags. Indien extra bloeddrukverlaging nodig is, mag de olmesartan medoxomil-dosis tot 40 mg daags verhoogd worden bij kinderen die ≥ 35 kg wegen. Bij kinderen die <35 kg wegen mag de dosis niet hoger zijn dan 20 mg.

Andere pediatrische patiënten

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

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

Wijze van toediening

Om de therapietrouw te vergroten, wordt het aanbevolen om Olmesartan Teva Generics tabletten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip in te nemen, met of zonder voedsel, bijvoorbeeld bij het ontbijt. De tablet moet met een voldoende hoeveelheid vloeistof (bijv. een glas water) ingeslikt worden. De tablet mag niet gekauwd worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

Galwegobstructie (zie rubriek 5.2).

Het gelijktijdig gebruik van Olmesartan Teva Generics met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierfunctiestoornis (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Intravasculaire volumedepletie:

Symptomatische hypotensie, vooral na de eerste dosis, kan optreden bij patiënten die een volume- en/of natriumdepletie hebben als gevolg van een krachtige diuretische behandeling, een zoutarm dieet, diarree of braken. Deze omstandigheden moeten gecorrigeerd worden vooraleer olmesartan medoxomil toe te dienen.

Andere aandoeningen met stimulatie van het renine-angiotensine-aldosteron systeem:

Bij patiënten bij wie de vaattonus en de nierfunctie grotendeels afhangen van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteron systeem (bijv. patiënten met ernstig congestief hartfalen of een onderliggende nierziekte, waaronder nierarteriestenose), werd de behandeling met andere geneesmiddelen die dit systeem beïnvloeden, in verband gebracht met acute hypotensie, azotemie, oligurie of, zelden, acuut nierfalen. De mogelijkheid van gelijkaardige effecten kan niet uitgesloten worden bij gebruik van angiotensine-II-receptorantagonisten.

Renovasculaire hypertensie:

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

Nierfunctiestoornis en niertransplantatie:

Als olmesartan medoxomil wordt gebruikt bij patiënten met een verstoorde nierfunctie, wordt regelmatige monitoring van de serumkalium- en creatininespiegels aanbevolen. Het gebruik van olmesartan medoxomil wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 20 ml/min) (zie rubrieken 4.2 en 5.2). Er is geen ervaring met de toediening van olmesartan medoxomil bij patiënten die recent een niertransplantatie hebben ondergaan of bij patiënten met nierinsufficiëntie in de terminale fase (d.w.z. creatinineklaring <12 ml/min).

Leverfunctiestoornis:

Er is geen ervaring bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis en daarom wordt het gebruik van olmesartan medoxomil in deze groep van patiënten niet aanbevolen (zie rubriek 4.2 voor doseringsaanbevelingen bij patiënten met een milde tot matige leverfunctiestoornis).

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteron systeem (RAAS):

Er is bewijs dat het gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) verhoogt. De dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten of aliskiren wordt bijgevolg niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

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

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

Hyperkaliëmie:

Het gebruik van geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteron systeem beïnvloeden, kan hyperkaliëmie veroorzaken.

Het risico, dat fataal kan zijn, is verhoogd bij ouderen, bij patiënten met nierinsufficiëntie en bij diabetici, bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met andere geneesmiddelen die de kaliumspiegels kunnen verhogen, en/of bij patiënten met bijkomende aandoeningen.

Vooraleer het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteron systeem beïnvloeden te overwegen, moet de risico-baten verhouding geëvalueerd worden en moeten alternatieven overwogen worden.

De belangrijkste risicofactoren voor hyperkaliëmie die in overweging moeten genomen worden, zijn:

- Diabetes, nierfunctiestoornis, leeftijd (> 70 jaar)

- Combinatie met één of meer andere geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteron systeem beïnvloeden en/of kaliumsupplementen. Sommige geneesmiddelen of geneesmiddelenklassen kunnen hyperkaliëmie uitlokken: zoutvervangers die kalium bevatten, kaliumsparende diuretica, ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten, niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (waaronder selectieve COX-2-remmers), heparine, immunosuppressiva zoals ciclosporine of tacrolimus, trimethoprim.

- Bijkomende aandoeningen, in het bijzonder dehydratatie, acute hartdecompensatie, metabole acidose, verslechtering van de nierfunctie, plotse verslechtering van de toestand van de nier (bijv. infectieziekten), cellyse (bijv. acute ischemie van een lidmaat, rhabdomyolyse, uitgebreid trauma).

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

Lithium:

Zoals met andere angiotensine-II-receptorantagonisten, wordt de combinatie van lithium en olmesartan medoxomil niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Aorta- of mitralisklepstenose; obstructieve hypertrofische cardiomyopathie:

Zoals geldt voor andere vasodilatoren, is speciale voorzichtigheid geboden bij patiënten die lijden aan aorta- of mitralisklepstenose, of obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

Primair aldosteronisme:

Patiënten met primair aldosteronisme zullen meestal niet reageren op antihypertensiva die werken door remming van het renine-angiotensine systeem. Daarom wordt het gebruik van olmesartan medoxomil bij deze patiënten niet aanbevolen.

'Sprue-achtige' enteropathie:

In zeer zeldzame gevallen werd ernstige, chronische diarree met aanzienlijk gewichtsverlies gemeld bij patiënten die olmesartan gebruikten; de symptomen manifesteerden zich enkele maanden tot jaren na aanvang van het geneesmiddel en zijn mogelijk veroorzaakt door een gelokaliseerde vertraagde overgevoeligheidsreactie. Intestinale biopsieën bij de patiënten toonden vaak villeuze atrofie. Als een patiënt deze symptomen ontwikkelt tijdens behandeling met olmesartan, en wanneer er geen andere etiologie uitgesproken aanwezig is, moet de olmesartantherapie onmiddellijk gestaakt worden en mag deze niet heropgestart worden. Indien de diarree niet verbetert tijdens de week die volgt op het stopzetten van de olmesartantherapie moet overwogen worden om een specialist te raadplegen (bv. gastro-enteroloog).

Etnische verschillen:

Zoals met alle andere angiotensine-II-receptorantagonisten is het bloeddrukverlagend effect van olmesartan medoxomil iets minder sterk bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten, mogelijk als gevolg van een hogere prevalentie van een lage reninestatus in de negroïde hypertensieve populatie.

Zwangerschap:

Angiotensine-II-receptorantagonisten mogen niet opgestart worden tijdens de zwangerschap. Patiënten die plannen zwanger te worden, zouden moeten overgeschakeld worden op een alternatieve antihypertensieve behandeling met een bewezen veiligheidsprofiel bij zwangerschap, tenzij de voortzetting van de behandeling met angiotensine-II –receptorantagonisten essentieel is. Wanneer een zwangerschap vastgesteld wordt, moet de behandeling met angiotensine-II-receptorantagonisten onmiddellijk stopgezet worden en, indien nodig, moet een alternatieve behandeling gestart worden (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Overige:

Zoals bij alle andere antihypertensiva, kan een overdreven bloeddrukverlaging bij patiënten met een ischemische hartziekte of ischemische cerebrovasculaire aandoening resulteren in een myocardinfarct of een beroerte.

Lactose:

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Pediatrische patiënten:

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Het is niet bekend of de interacties bij kinderen vergelijkbaar zijn met die bij volwassenen.

Effecten van andere geneesmiddelen op olmesartan medoxomil:

Kaliumsupplementen en kaliumsparende diuretica:

Op basis van de ervaring met het gebruik van andere geneesmiddelen die het renine-angiotensine systeem beïnvloeden, kan het gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutvervangers of andere geneesmiddelen die de serumkaliumspiegels kunnen

verhogen (bijv. heparine), leiden tot verhogingen van het serumkalium (zie rubriek 4.4). Een dergelijk gelijktijdig gebruik wordt bijgevolg niet aanbevolen.

Andere antihypertensiva:

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

ACE-inhibitoren, angiotensin-II-receptorantagonisten of aliskiren

Gegevens uit klinische studies hebben aangetoond dat de dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteron systeem (RAAS) door het gecombineerd gebruik van ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten of aliskiren geassocieerd is met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (waaronder acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van één enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's):

NSAID's (inclusief acetylsalicylzuur in dosissen > 3 g/dag en COX-2-remmers) en angiotensine-II-receptorantagonisten kunnen synergetisch werken met betrekking tot een vermindering van de glomerulaire filtratie. Het risico bij gelijktijdig gebruik van NSAID's en angiotensine-II-receptorantagonisten is het optreden van acuut nierfalen. Monitoring van de nierfunctie bij aanvang van de behandeling moet aanbevolen worden, alsook de regelmatige hydratatie van de patiënt.

Bovendien kan de gelijktijdige behandeling het antihypertensieve effect van angiotensine-II-receptorantagonisten verminderen, wat leidt tot een partieel verlies van hun werkzaamheid.

Colesevelam, galzuur afscheidende component:

Bij gelijktijdige toediening met de galzuur afscheidende component Colesevelam hydrochloride vermindert de systemische blootstelling en piek plasmaconcentratie van olmesartan en het vermindert de $t_{1/2}$. De geneesmiddeleninteractie daalt wanneer olmesartan medoxomil ten minste 4 uur voor colesevelam hydrochloride toegediend werd. Het moet overwogen worden om olmesartan medoxomil ten minste 4 uur voor colesevelam hydrochloride toe te dienen (Zie rubriek 5.2).

Andere geneesmiddelen:

Na behandeling met antacida (aluminium- en magnesiumhydroxide) werd een lichte vermindering van de biologische beschikbaarheid van olmesartan waargenomen. De gelijktijdige toediening van warfarine en digoxine had geen effect op de farmacokinetiek van olmesartan.

Effecten van olmesartan medoxomil op andere geneesmiddelen:

Lithium:

Reversibele verhogingen van de serumlithiumconcentraties en toxiciteit zijn gemeld tijdens de gelijktijdige toediening van lithium met angiotensineconversie-enzym (ACE)-remmers en angiotensine-II-receptorantagonisten. Bijgevolg wordt de combinatie van olmesartan medoxomil en lithium niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Als het gebruik van de combinatie noodzakelijk blijkt te zijn, wordt een nauwgezette controle van de serumlithiumspiegels aanbevolen.

Andere geneesmiddelen:

Geneesmiddelen die onderzocht werden in specifieke klinische studies bij gezonde vrijwilligers, zijn onder meer warfarine, digoxine, antacida (magnesium- en aluminiumhydroxide), hydrochloorthiazide en pravastatine. Er werden geen klinisch relevante interacties waargenomen en in het bijzonder had

olmesartan medoxomil geen significant effect op de farmacokinetiek of de farmacodynamiek van warfarine of de farmacokinetiek van digoxine.

In vitro had olmesartan geen klinisch relevante remmende effecten op humaan cytochroom P450 enzymen 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4, en het had geen of minimale inducerende effecten op de activiteiten van cytochroom P450 bij ratten. Daarom werden geen *in vivo* interactiestudies met bekende cytochroom P450 enzymremmers en -inductoren uitgevoerd, en er worden geen klinisch relevante interacties verwacht tussen olmesartan en geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door de bovenstaande cytochroom P450 enzymen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Er is geen doorslaggevend epidemiologisch bewijs voor een risico op teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; echter, een lichte verhoging van het risico kan niet uitgesloten worden. *Tot zo lang als er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens beschikbaar zijn over het risico met angiotensine-II-antagonisten, kunnen gelijkaardige risico's voor deze geneesmiddelenklasse bestaan.* Patiënten die plannen zwanger te worden, zouden moeten overgeschakeld worden op een alternatieve antihypertensieve behandeling met een bewezen veiligheidsprofiel bij zwangerschap, tenzij de voortzetting van de behandeling met angiotensine-II-receptorantagonisten essentieel is. Wanneer een zwangerschap vastgesteld wordt, moet de behandeling met angiotensine-II-receptorantagonisten onmiddellijk stopgezet worden en, indien nodig, moet een alternatieve behandeling gestart worden.

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

Als er blootstelling aan een angiotensine-II-antagonist is geweest vanaf het tweede trimester van de zwangerschap, is een echografie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Zuigelingen van moeders die een angiotensine-II-antagonist hebben gebruikt, moeten nauwgezet opgevolgd worden voor hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Olmesartan wordt uitgescheiden in de melk van zogende ratten, maar het is niet bekend of olmesartan wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van olmesartan medoxomil tijdens de borstvoeding, is het gebruik van Olmesartan Teva Generics niet aanbevolen, en de voorkeur moet gegeven worden aan alternatieve behandelingen met een beter bewezen veiligheidsprofiel tijdens de borstvoeding, vooral wanneer het borstvoeding aan een pasgeborene of prematuur betreft.

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

Olmesartan medoxomil heeft een geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid of vermoeidheid kan af en toe optreden bij patiënten die een bloeddrukverlagende behandeling gebruiken, wat hun reactievermogen kan beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel:

De meest frequent gemelde bijwerkingen tijdens behandeling met olmesartan medoxomil zijn hoofdpijn (7,7%), griepachtige symptomen (4,0%) en duizeligheid (3,7%).

In placebogecontroleerde monotherapie studies was duizeligheid de enige bijwerking die ondubbelzinnig gerelateerd was aan het gebruik van de behandeling (incidentie van 2,5% bij olmesartan medoxomil en 0,9% bij placebo).

De incidentie was ook iets hoger onder olmesartan medoxomil dan onder placebo voor hypertriglyceridemie (2,0% versus 1,1%) en voor verhoogd creatine fosfokinase (1,3% versus 0,7%).

Tabeloverzicht van de bijwerkingen:

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

De volgende terminologieën werden gebruikt om de frequentie van bijwerkingen te klasseren:

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 ($< 1/10.000$).

MedDRA Systeem Orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Trombocytopenie	Soms
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylactische reactie	Soms
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypertriglyceridemie	Vaak
	Hyperuricemie	Vaak
	Hyperkaliëmie	Zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid	Vaak
	Hoofdpijn	Vaak
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vertigo	Soms
Hartaandoeningen	Angina pectoris	Soms
Bloedvataandoeningen	Hypotensie	Zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Bronchitis	Vaak
	Faryngitis	Vaak
	Hoest	Vaak
	Rhinitis	Vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen	Gastro-enteritis	Vaak
	Diarree	Vaak

	Buikpijn	Vaak
	Misselijkheid	Vaak
	Dyspepsie	Vaak
	Braken	Soms
	'Sprue-like' enteropathie (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden
Lever- en galaandoeningen	Auto-immuunhepatitis*	Frequentie niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Exantheem	Soms
	Allergische dermatitis	Soms
	Urticaria	Soms
	Rash	Soms
	Pruritus	Soms
	Angio-oedeem	Zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Artritis	Vaak
	Rugpijn	Vaak
	Skeletpijn	Vaak
	Myalgie	Soms
	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
	Lethargie	Zelden
Onderzoeken	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.

Geïsoleerde gevallen van rhabdomyolyse werden gemeld in tijdsverband met de inname van angiotensine-II-receptorantagonisten.

Bijkomende informatie over speciale populaties

Bij ouderen is de frequentie van hypotensie lichtjes verhoogd van 'zelden' naar 'soms'.

Pediatrische patiënten

In twee klinische studies werd de veiligheid van olmesartan gevolgd bij 361 kinderen en adolescenten van 1 tot 17 jaar. Hoewel de aard en de ernst van de bijwerkingen vergelijkbaar waren met deze bij volwassenen, is de frequentie van de volgende bijwerkingen hoger bij kinderen:

- Epistaxis is een vaak voorkomende bijwerking bij kinderen (d.w.z. $\geq 1/100$ tot $< 1/10$) die niet gemeld is bij volwassenen.
- Tijdens de 3 weken durende dubbelblinde studie was de incidentie van duizeligheid en hoofdpijn als gevolg van de behandeling bijna verdubbeld bij kinderen van 6-17 jaar in de groep die een hoge dosis olmesartan kreeg.

Het globale veiligheidsprofiel van olmesartan bij pediatrische patiënten is niet significant verschillend van het veiligheidsprofiel bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou - Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Er is slechts beperkte informatie beschikbaar met betrekking tot overdosering bij de mens. Het meest waarschijnlijke effect van overdosering is hypotensie. In geval van overdosering moet de patiënt nauwgezet bewaakt worden en moet de behandeling symptomatisch en ondersteunend zijn.

Er is geen informatie beschikbaar over de dialyseerbaarheid van olmesartan.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Angiotensine-II-antagonisten, ATC-code: C09C A 08

Werkingsmechanisme/Farmacodynamische effecten

Olmesartan medoxomil is een krachtige, oraal toegediende actieve, selectieve angiotensine-II-receptor (type AT₁) antagonist. Men verwacht een blokkering van alle activiteiten van angiotensine II die gemedieerd zijn door de AT₁ receptor, ongeacht de bron of de syntheseweg van angiotensine II. Het selectieve antagonisme van de angiotensine-II (AT₁)-receptoren resulteert in verhogingen van de

plasmareninespiegels en angiotensine I en II concentraties, alsook in enige daling van de plasmaconcentraties van aldosteron.

Angiotensine II is het belangrijkste vaso-actieve hormoon van het renine-angiotensine-aldosteron systeem en speelt een belangrijke rol in de pathofysiologie van hypertensie via de type 1 (AT₁) receptor.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Bij hypertensie veroorzaakt olmesartan medoxomil een dosisafhankelijke, langdurige verlaging van de arteriële bloeddruk. Er is geen bewijs van hypotensie na de eerste dosering, van tachyfylaxie tijdens langdurige behandeling, of van rebound-hypertensie na stopzetting van de behandeling.

Een dosering eenmaal daags van olmesartan medoxomil zorgt voor een effectieve en gelijkmatige verlaging van de bloeddruk over het dosisinterval van 24 uur. Een dosering eenmaal daags gaf vergelijkbare dalingen van de bloeddruk als een dosering tweemaal daags bij dezelfde totale dagelijkse dosis.

Bij continue behandeling wordt een maximale bloeddrukverlaging bereikt 8 weken na aanvang van de behandeling, hoewel een aanzienlijk deel van het bloeddrukverlagend effect al na 2 weken behandeling wordt waargenomen. Bij gebruik in combinatie met hydrochloorthiazide is de bloeddrukverlaging additief en wordt de gelijktijdige toediening goed verdragen.

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

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

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire of cerebrovasculaire ziekte, of type 2 diabetes mellitus in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met type 2 diabetes mellitus en diabetische nefropathie.

Deze studies toonden geen significant gunstig effect op renale en/of cardiovasculaire parameters en de mortaliteit, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd waargenomen in vergelijking met monotherapie. Omwille van hun vergelijkbare farmacodynamische eigenschappen, zijn deze resultaten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine-II-receptorantagonisten.

ACE-remmers en angiotensine-II-receptorantagonisten mogen bijgevolg niet gelijktijdig worden toegediend bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die ontworpen werd om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan een standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine-II-receptorantagonist te evalueren bij patiënten met type 2 diabetes mellitus en chronische nierziekte, cardiovasculaire ziekte of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd omwille van een verhoogd risico op negatieve uitkomsten. Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskiren groep dan in de placebogroep, en bijwerkingen en ernstige bijwerkingen van belang (hyperkaliëmie, hypotensie en nierfunctiestoornis) werden vaker gemeld in de aliskiren groep dan in de placebogroep.

De 'Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention' (ROADMAP) studie bij 4447 patiënten met type 2 diabetes, normo-albuminurie en minstens één bijkomende cardiovasculaire risicofactor, onderzocht of een behandeling met olmesartan het optreden van micro-albuminurie kon vertragen. Tijdens de mediane follow-up van 3,2 jaar kregen de patiënten ofwel olmesartan ofwel

placebo in combinatie met andere antihypertensiva, behalve ACE-remmers of angiotensinereceptorblokkers (ARB's).

Voor het primaire eindpunt toonde de studie een significante risicoreductie in de tijd tot het optreden van micro-albuminurie, in het voordeel van olmesartan. Na aanpassing voor de BD verschillen, was deze risicoreductie niet langer statistisch significant. 8,2% (178 op 2160) van de patiënten in de olmesartan groep en 9,8% (210 op 2139) in de placebogroep ontwikkelden micro-albuminurie.

Wat de secundaire eindpunten betreft, traden cardiovasculaire voorvallen op bij 96 patiënten (4,3%) met olmesartan en bij 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%) versus 3 patiënten (0,1%)), ondanks vergelijkbare percentages voor niet-fataal CVA (14 patiënten (0,6%) versus 8 patiënten (0,4%)), niet-fataal myocardinfarct (17 patiënten (0,8%) versus 26 patiënten (1,2%)) en niet-cardiovasculaire mortaliteit (11 patiënten (0,5%) versus 12 patiënten (0,5%)). De globale mortaliteit met olmesartan was numeriek verhoogd (26 patiënten (1,2%) versus 15 patiënten (0,7%)), wat vooral het gevolg was van het hoger aantal fatale cardiovasculaire voorvallen.

De 'Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial' (ORIENT) onderzocht de effecten van olmesartan op renale en cardiovasculaire parameters bij 577 gerandomiseerde Japanse en Chinese type 2 diabetici met manifeste nefropathie. Tijdens een mediane follow-up van 3,1 jaar kregen de patiënten ofwel olmesartan ofwel placebo in combinatie met andere antihypertensiva waaronder ACE-remmers.

Het primair composiet eindpunt (de tijd tot het eerste voorval van verdubbeling van het serumcreatinine, terminale nierziekte, overlijden door alle oorzaken) kwam voor bij 116 patiënten in de olmesartan groep (41,1%) en 129 patiënten in de placebogroep (45,4%) (HR 0,97 (95% BI 0,75 tot 1,24); p=0,791). Het composiet secundair cardiovasculair eindpunt kwam voor bij 40 patiënten behandeld met olmesartan (14,2%) en 53 patiënten behandeld met placebo (18,7%). Dit composiet cardiovasculair eindpunt omvatte cardiovasculair overlijden bij 10 (3,5%) patiënten die olmesartan kregen versus 3 (1,1%) patiënten die placebo kregen, globale mortaliteit 19 (6,7%) versus 20 (7,0%), niet-fatale beroerte 8 (2,8%) versus 11 (3,9%) en niet-fataal myocardinfarct 3 (1,1%) versus 7 (2,5%), respectievelijk.

Pediatrische patiënten

De antihypertensieve effecten van olmesartan medoxomil in de pediatrische populatie werden geëvalueerd in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie bij 302 hypertensieve patiënten van 6 tot 17 jaar. De studiepopulatie bestond uit een cohort van 112 negroïde patiënten en een cohort van 190 patiënten van gemengd ras, waaronder 38 negroïde patiënten. De etiologie van de hypertensie was voornamelijk essentiële hypertensie (87% van de negroïde cohort en 67% van de gemengde cohort). Patiënten die 20 tot <35 kg wogen, werden gerandomiseerd naar 2,5 mg (lage dosis) of 20 mg (hoge dosis) olmesartan medoxomil eenmaal daags en patiënten die ≥ 35 kg wogen, werden gerandomiseerd naar 5 mg (lage dosis) of 40 mg (hoge dosis) olmesartan medoxomil eenmaal daags. Olmesartan medoxomil verlaagde significant zowel de systolische als diastolische bloeddruk op een aan het gewicht aangepaste, dosisafhankelijke wijze. Olmesartan medoxomil verlaagde zowel in de lage als de hoge dosissen significant de systolische bloeddruk met respectievelijk 6,6 en 11,9 mmHg vergeleken met de uitgangswaarde. Dit effect werd ook waargenomen tijdens de 2 weken durende, gerandomiseerde ontwenningfase, waarin zowel de gemiddelde systolische als de gemiddelde diastolische bloeddruk een statistisch significante rebound vertoonden in de placebogroep in vergelijking met de olmesartan medoxomilgroep. De behandeling was effectief bij pediatrische patiënten, zowel in de groep met primaire hypertensie als in de groep met secundaire hypertensie. Zoals waargenomen werd in volwassen populaties, waren de bloeddrukverlagingen minder sterk bij negroïde patiënten.

In dezelfde studie kregen 59 patiënten van 1 tot 5 jaar die ≥ 5 kg wogen, gedurende 3 weken in een open-label fase 0,3 mg/kg olmesartan medoxomil eenmaal daags en daarna werden ze in een dubbelblinde fase gerandomiseerd naar olmesartan medoxomil of placebo. Aan het einde van de tweede week na stopzetting was de gemiddelde systolische/diastolische bloeddruk bij de

dalconcentraties 3/3 mmHg lager in de groep die naar olmesartan medoxomil werd gerandomiseerd; dit verschil in bloeddruk was niet statistisch significant (95% BI -2 tot 7/-1 tot 7).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

Olmesartan medoxomil is een prodrug. Het wordt snel omgezet tot de farmacologisch actieve metaboliet, olmesartan, onder invloed van esterasen in de darmmucosa en in de portale circulatie tijdens de absorptie vanuit het maagdarmkanaal.

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

De gemiddelde piekplasmaconcentratie (C_{max}) van olmesartan wordt bereikt binnen ongeveer 2 uur na orale toediening van olmesartan medoxomil, en de olmesartan plasmaconcentraties stijgen ongeveer lineair bij toenemende enkelvoudige orale dosissen tot ongeveer 80 mg.

Voedsel heeft een minimaal effect op de biologische beschikbaarheid van olmesartan en bijgevolg mag olmesartan medoxomil toegediend worden met of zonder voedsel.

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

Olmesartan is sterk gebonden aan plasmaproteïnen (99,7%), maar het potentieel voor klinisch significante interacties, door verdringing uit de eiwitbinding, tussen olmesartan en andere gelijktijdig toegediende sterk eiwitgebonden geneesmiddelen is laag (zoals bevestigd wordt door het ontbreken van een klinisch significante interactie tussen olmesartan medoxomil en warfarine). De binding van olmesartan aan bloedcellen is verwaarloosbaar. Het gemiddelde distributievolume na intraveneuze toediening is laag (16 – 29 l).

Biotransformatie en eliminatie

De totale plasmaklaring was typisch 1,3 l/u (CV, 19%) en was relatief langzaam in vergelijking met de hepatische bloedstroom (ong. 90 l/u). Na een enkelvoudige orale dosis van ^{14}C -gemerkt olmesartan medoxomil werd 10 - 16% van de toegediende radioactiviteit in de urine uitgescheiden (het grootste deel binnen de 24 uur na toediening van de dosis) en de rest van de teruggevonden radioactiviteit werd uitgescheiden in de feces. Op basis van de systemische beschikbaarheid van 25,6%, kan berekend worden dat het geabsorbeerde olmesartan geklaard wordt door zowel renale excretie (ong. 40%) als hepato-biliaire excretie (ong. 60%). Alle teruggevonden radioactiviteit werd geïdentificeerd als olmesartan. Er werd geen andere significante metaboliet gedetecteerd. Enterohepatische recycling van olmesartan is minimaal. Omdat een groot deel van olmesartan via de galwegen wordt uitgescheiden, is het gebruik bij patiënten met een galwegobstructie gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

De terminale eliminatiehalfwaardetijd van olmesartan varieerde tussen 10 en 15 uur na multi-pele orale toediening. De steady state werd bereikt na de eerste dosissen en er werd geen verdere accumulatie aangetoond na 14 dagen herhaalde toediening. De renale klaring was ongeveer 0,5 – 0,7 l/u en was onafhankelijk van de dosis.

Farmacokinetiek in speciale populaties

Ouderen (65 jaar en ouder):

Bij hypertensieve patiënten steeg de AUC in steady state met ongeveer 35% bij ouderen (65 – 75 jaar) en met ongeveer 44% bij hoogbejaarden (≥ 75 jaar) in vergelijking met de jongere leeftijdsgroep. Dit kan

minstens gedeeltelijk te wijten zijn aan een gemiddelde afname van de nierfunctie in deze groep patiënten.

Nierfunctiestoornis:

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis steeg de AUC in steady state met 62%, 82% en 179% bij patiënten met een milde, matige en ernstige nierfunctiestoornis, respectievelijk, in vergelijking met gezonde controles (zie rubrieken 4.2, 4.4).

Leverfunctiestoornis:

Na enkelvoudige orale toediening lagen de AUC-waarden van olmesartan 6% en 65% hoger bij patiënten met respectievelijk een milde en matige leverfunctiestoornis, vergeleken met overeenstemmende gezonde controlepersonen. De ongebonden fractie van olmesartan 2 uur na toediening bij gezonde personen, en bij patiënten met milde en matige leverinsufficiëntie was 0,26%, 0,34% en 0,41 %, respectievelijk. Na herhaalde toediening bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis was de gemiddelde AUC van olmesartan opnieuw ongeveer 65% hoger dan bij overeenstemmende gezonde controlepersonen. De gemiddelde C_{max} -waarden van olmesartan waren vergelijkbaar bij patiënten met een leverfunctiestoornis en gezonde personen. Olmesartan medoxomil werd niet geëvalueerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van olmesartan is onderzocht bij pediatrische patiënten met hypertensie van 1 tot 16 jaar. De klaring van olmesartan bij pediatrische patiënten was vergelijkbaar met deze bij volwassen patiënten na aanpassing voor het lichaamsgewicht.

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar bij pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis.

Geneesmiddelen interacties

Galzuur afscheidende component colesevelam:

Bij gelijktijdige toediening van 40 mg olmesartan medoxomil en 3750 mg colesevelam hydrochloride aan gezonde personen leidt dit tot 28% reductie van de C_{max} en 39% reductie van de AUC voor olmesartan. Het effect was minder uitgesproken, 4% en 15% reductie van de C_{max} en AUC respectievelijk, wanneer olmesartan medoxomil toegediend werd 4 uur voor colesevelam hydrochloride. De 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 het preklinisch veiligheidsonderzoek

In chronische toxiciteitsstudies bij ratten en honden toonde olmesartan medoxomil vergelijkbare effecten met andere AT_1 -receptorantagonisten en ACE-remmers: stijging van ureum (BUN) en creatinine (via functionele veranderingen in de nieren veroorzaakt door blokkering van de AT_1 -receptoren) in het bloed; vermindering van het hartgewicht; daling van de rode bloedcel parameters (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet); histologische aanwijzingen van nierbeschadiging (regeneratieve letsels van het nierepithel, verdikking van de basale membraan, dilatatie van de tubuli). Deze bijwerkingen, die het gevolg zijn van de farmacologische werking van olmesartan medoxomil, traden ook op in preklinische studies met andere AT_1 -receptorantagonisten en ACE-remmers en kunnen verminderd worden door de gelijktijdige orale toediening van natriumchloride.

In beide species werd een verhoogde plasmarenine-activiteit en hypertrofie/hyperplasie van de juxtaglomerulaire cellen van de nier waargenomen. Deze veranderingen, die een kenmerkend effect van de klasse van ACE-remmers en andere AT_1 -receptorantagonisten zijn, zouden klinisch niet relevant zijn.

Zoals andere AT₁-receptorantagonisten bleek olmesartan medoxomil de incidentie van chromosomale breuken in *in vitro* celculturen te doen toenemen. Er werden geen relevante effecten waargenomen in verschillende *in vivo* studies met olmesartan medoxomil in zeer hoge orale dosissen tot 2000 mg/kg. De volledige gegevens van een uitgebreid genotoxiciteitsonderzoek suggereren dat het zeer onwaarschijnlijk is dat olmesartan genotoxische effecten zal hebben bij klinisch gebruik.

Olmesartan medoxomil was niet carcinogeen, noch bij ratten in een 2 jaar durende studie, noch bij muizen in twee 6 maanden durende carcinogeniciteitsstudies waarbij transgene modellen werden gebruikt.

In reproductiestudies bij ratten had olmesartan medoxomil geen invloed op de vruchtbaarheid en er was geen bewijs voor een teratogeen effect. Zoals bij andere angiotensine-II-antagonisten, was de overleving van de nakomelingen verminderd na blootstelling aan olmesartan medoxomil en dilatatie van het nierbekken werd waargenomen na blootstelling van de moederdieren op het einde van de dracht en tijdens de lactatieperiode. Zoals bij andere antihypertensiva bleek olmesartan medoxomil meer toxisch te zijn voor drachtige konijnen dan voor drachtige ratten, maar er waren geen aanwijzingen van een foetotoxisch effect.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactosemonohydraat
Laag gesubstitueerd hydroxypropylcellulose
Microkristallijne cellulose
Magnesiumstearaat

Tabletomhulling

Opadry II 85F18378 wit
[poly(vinyl alcohol) – partieel gehydrolyseerd
Titaandioxide (E171)
Macrogol 3350 (polyethyleenglycol)
Talk]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

OPA/Aluminium/PVC – aluminium blisterverpakkingen. Verpakkingsgrootten van 14, 28, 30, 56, 90 en 98 filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Teva Pharma Belgium N.V.
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

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

10 mg: BE472702

20 mg: BE472711

40 mg: BE472720

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 07/04/2015.

Datum van laatste verlenging: 26/08/2019.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van laatste herziening van de SKP: 11/2022.

Datum van laatste goedkeuring van de SKP: 12/2022.