

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Olmesartan medoxomil Glenmark 10 mg filmomhulde tabletten
Olmesartan medoxomil Glenmark 20 mg filmomhulde tabletten
Olmesartan medoxomil Glenmark 40 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Olmesartan medoxomil

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg olmesartan medoxomil
Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg olmesartan medoxomil
Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg olmesartan medoxomil

Hulpstof met bekend effect:

Olmesartan medoxomil Glenmark 10 mg filmomhulde tabletten: elke filmomhulde tablet bevat 75,41 mg lactosemonohydraat.

Olmesartan medoxomil Glenmark 20 mg filmomhulde tabletten: elke filmomhulde tablet bevat 150,82 mg lactosemonohydraat.

Olmesartan medoxomil Glenmark 40 mg filmomhulde tabletten: elke filmomhulde tablet bevat 301,65 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Olmesartan medoxomil Glenmark 10 mg filmomhulde tabletten zijn witte tot gebroken witte ronde, filmomhulde tabletten met de opdruk 476 op de ene kant en geen opdruk op de andere kant, met een karakteristieke geur en een diameter van ongeveer 6,3 mm.

Olmesartan medoxomil Glenmark 20 mg filmomhulde tabletten zijn witte tot vaalwitte ronde, filmomhulde tabletten met de opdruk 437 op de ene kant en geen opdruk op de andere kant, met een karakteristieke geur en een diameter van ongeveer 8,6 mm.

Olmesartan medoxomil Glenmark 40 mg filmomhulde tabletten zijn witte tot vaalwitte ovale, filmomhulde tabletten met de opdruk 438 op de ene kant en geen opdruk op de andere kant, met een karakteristieke geur en een lengte van ongeveer 15,3 mm en een breedte van ongeveer 7,2 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen aanvangsdosering van olmesartan medoxomil is 10 mg eenmaal daags. Bij patiënten bij wie de bloeddruk niet goed onder controle is bij deze dosering, dient de dosis verhoogd te worden tot 20 mg eenmaal daags, als zijnde de optimale dosis. Als aanvullende bloeddrukverlaging gewenst is, kan de dosering

olmesartan medoxomil verder worden verhoogd tot een maximum van 40 mg eenmaal daags of kan hydrochloorthiazide toegevoegd worden.

Het bloeddrukverlagend effect van olmesartan medoxomil is zeer duidelijk aanwezig binnen 2 weken na aanvang van de therapie en is ongeveer 8 weken na aanvang van de therapie maximaal. Dit dient men zich te realiseren als dosisverhoging overwogen wordt.

Ouderen (65 jaar of ouder)

Bij oudere mensen is doorgaans geen dosisaanpassing nodig (kijk hieronder voor dosisaanbevelingen voor patiënten met nierinsufficiëntie). De bloeddruk moet van nabij gevolgd worden wanneer het nodig is de dagelijkse dosis te verhogen tot de maximale dosis van 40 mg.

Nierinsufficiëntie

De maximum dosering bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (een creatinineklaring van 20-60 ml/min) is 20 mg olmesartan medoxomil eenmaal daags vanwege de beperkte ervaring met hogere doseringen bij deze patiëntengroep. Het gebruik van olmesartan medoxomil bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 20 ml/min) wordt niet aanbevolen, omdat er slechts beperkte ervaring bestaat in deze patiëntengroep (zie rubriek 4.4, 5.2).

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een lichte leverinsufficiëntie is doorgaans geen aanpassing van de dosis nodig. Bij patiënten met een matige leverinsufficiëntie is het aangewezen om de therapie aan te vangen met 10 mg olmesartan medoxomil eenmaal per dag en bedraagt de maximale dagdosis 20 mg. Het is aan te raden om de bloeddruk en de nierfunctie van nabij te volgen bij patiënten met leverinsufficiëntie die reeds een diureticum of een ander bloeddrukverlagend middel nemen. Het gebruik van olmesartan medoxomil bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie wordt niet aanbevolen aangezien er geen ervaring met deze groep van patiënten is (zie rubriek 4.4 en 5.2). Olmesartan medoxomil mag niet aangewend worden bij patiënten met een galwegobstructie (zie 4.3).

Pediatrische patiënten

Kinderen en adolescenten van 6 tot 18 jaar

De aanbevolen aanvangsdosering van olmesartan medoxomil voor kinderen van 6 tot 18 jaar is 10 mg eenmaal daags. Bij kinderen bij wie de bloeddruk niet goed onder controle is bij deze dosering, dient de dosis olmesartan medoxomil verhoogd te worden tot 20 mg eenmaal daags. Als aanvullende bloeddrukverlaging gewenst is, kan de dosering olmesartan medoxomil bij kinderen die \geq 35 kg wegen, verder worden verhoogd tot een maximum van 40 mg eenmaal daags. Bij kinderen die < 35 kg wegen, mag de maximale dosis niet meer dan 20 mg bedragen.

Andere pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van olmesartan medoxomil bij kinderen van 1 t/m 5 jaar is nog niet vastgesteld. De huidige beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8 en 5.1 maar een aanbeveling over de dosering kan niet worden gedaan.

Olmесartan medoxomil mag niet worden gebruikt voor kinderen jonger dan 1 jaar vanwege de veiligheidsrisico's en het gebrek aan gegevens voor deze leeftijdsgroep (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Om de therapietrouw te vergroten, wordt het aanbevolen om Olmesartan medoxomil Glenmark elke dag rond hetzelfde tijdstip in te nemen, met of zonder voedsel, bijvoorbeeld bij het ontbijt. De tabletten dienen met voldoende vocht te worden ingenomen (bijv. een glas water). De tablet mag niet gekauwd worden.

4.3 Contra-indicaties

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

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

Galwegobstructie (zie rubriek 5.2).

Het gelijktijdig gebruik van Olmesartan medoxomil Glenmark met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiënte (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, met name na de eerste dosis, kan optreden bij patiënten die volume- en/of natriumdepletie hebben als gevolg van intensieve behandeling met diuretica, diëtische zoutbeperking, diarree of braken. Dergelijke condities dienen te worden gecorrigeerd voordat met de behandeling van olmesartan medoxomil begonnen wordt.

Overige condities met stimulatie van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem:

Bij patiënten bij wie de vaattonus en de nierfunctie voornamelijk afhangen van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (b.v. patiënten met ernstig hartfalen of onderliggende nierziekte, waaronder nierarteriestenose), is de behandeling met andere geneesmiddelen die dit systeem beïnvloeden, in verband gebracht met acute hypotensie, azotemie, oligurie, en in zeldzame gevallen met acuut nierfalen. De mogelijkheid van soortgelijke effecten kunnen niet uitgesloten worden met angiotensine II-receptorantagonisten.

Renovasculaire hypertensie:

Patiënten met een bilaterale nierarteriestenose of een stenose in de arterie naar slechts één werkende nier lopen een groter risico op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie, als ze behandeld worden met geneesmiddelen die invloed hebben op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem.

Nierinsufficiëntie en niertransplantatie:

Als olmesartan medoxomil gebruikt wordt bij patiënten met een nierinsufficiëntie wordt een periodieke controle van het serumkalium en serumcreatinine aanbevolen. Het gebruik van olmesartan medoxomil wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 20 ml/min) (zie rubriek 4.2 en 5.2). Er is geen ervaring met de toediening van olmesartan medoxomil bij patiënten die recent een niertransplantatie hebben ondergaan of bij patiënten met een nierinsufficiëntie in het eindstadium (d.w.z. met een creatinineklaring < 12 ml/min).

Leverinsufficiëntie:

Er zijn geen gegevens beschikbaar wat betreft patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, daarom wordt het gebruik van olmesartan medoxomil bij deze groep patiënten niet aanbevolen (zie rubriek 4.2 voor de aanbevelingen betreffende patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie).

Hyperkaliëmie:

Geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem beïnvloeden, kunnen hyperkaliëmie veroorzaken.

Het risico, welk mogelijk fataal kan zijn, is hoger bij oudere patiënten, bij patiënten met een nierinsufficiëntie, bij diabetici, bij patiënten die ook nog andere geneesmiddelen nemen die de kaliumconcentratie verhogen en/of bij patiënten met bijkomende aandoeningen.

Maak een risico-baten analyse en overweeg alternatieve behandelingen alvorens het gelijktijdig gebruik van verschillende geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem beïnvloeden te overwegen. **(zie ook de rubriek hieronder “Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)”**.

De belangrijkste in overweging te nemen risicofactoren voor hyperkaliëmie zijn:

- Diabetes, nierinsufficiëntie, leeftijd (> 70 jaar)

- De combinatie met één of meerdere geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem beïnvloeden en/of kaliumsupplementen. Sommige geneesmiddelen of geneesmiddelenklassen kunnen een hyperkaliëmie uitlokken: zoutvervangers die kalium bevatten, kaliumsparende diuretica, ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten, niet steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (incl. selectieve COX-2 inhibitoren), heparine, immunosuppressoren zoals ciclosporine of tacrolimus, trimethoprim.

- Bijkomende aandoeningen, in het bijzonder dehydratatie, acute cardiale decompensatie, metabole acidose, verslechtering van de nierfunctie, plotse verslechtering van de toestand van de nier (bv. infectieziekten), cellyse (bv. acute lidischemie, rhabdomyolyse, uitgebreid trauma).

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

Lithium:

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

Aorta- of mitraalklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie:

[Zoals bij andere vasodilatoren, is speciale aandacht nodig bij patiënten die lijden aan aorta- of mitraalklepstenose, of aan obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

Primair hyperaldosteronisme:

Patiënten met primair hyperaldosteronisme zullen in de regel niet reageren op antihypertensiva die werken door remming van het renine-angiotensinesysteem. Het gebruik van olmesartan medoxomil wordt daarom bij dergelijke patiënten niet aanbevolen.

‘Sprue-like’ enteropathie:

Zeer zelden komt bij patiënten die olmesartan nemen een ernstige vorm van chronische diarree met substantieel gewichtsverlies voor. De klachten beginnen van enkele maanden tot jaren na het opstarten van de therapie en worden mogelijk veroorzaakt door een lokale vertraagde overgevoeligheidsreactie. Een intestinale biopsie bij de getroffen patiënten toont vaak een atrofie van de villi aan. Indien een patiënt deze symptomen ontwikkelt tijdens de behandeling met olmesartan, en als er geen andere duidelijke etiologieën zijn, moet de behandeling met olmesartan medoxomil onmiddellijk worden stopgezet en niet opnieuw opgestart te worden. Als de diarree niet binnen een week na stopzetting verdwijnt, moet worden overwogen om een specialist (gastro-enteroloog) te raadplegen.

Etnische verschillen:

Net als voor alle andere angiotensine II-antagonisten geldt, is het bloeddrukverlagend effect van olmesartan medoxomil iets minder sterk bij negroïde patiënten dan bij patiënten met een lichte huidskleur, mogelijk vanwege een hogere prevalentie van een lage reninestatus bij de negroïde hypertensieve populatie.

Zwangerschap:

Therapie met angiotensine-2-receptor antagonist moet niet gestart worden tijdens zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een alternatieve anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij het voortzetten van de angiotensine-2-receptor antagonist therapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met angiotensine-2-receptor antagonist onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig begonnen worden met een alternatieve therapie (zie rubriek 4.3 en 4.6).

Pediatrische patiënten

Olmesartan wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 1 jaar omdat er geen ervaring is met deze leeftijdsgroep.

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.

Overige:

Net als bij andere antihypertensiva kan bij patiënten met ischemische cardiopathie of ischemische cerebrovasculaire aandoeningen een excessieve bloeddrukdaling tot een myocardinfarct of CVA leiden.

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op olmesartan medoxomil

Andere antihypertensiva:

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

ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren:

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en aliskiren, in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Kaliumsupplementen en kalium sparende diuretica:

Op grond van ervaringen met het gebruik van andere geneesmiddelen die invloed hebben op het renine-angiotensinesysteem kan het gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutvervangingsmiddelen of andere geneesmiddelen die het serumkalium kunnen verhogen (b.v. heparine), leiden tot verhogingen van het serumkalium (zie rubriek 4.4). Daarom wordt dergelijk gelijktijdig gebruik niet aangeraden.

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

NSAID's (inclusief acetylsalicylzuur) in doseringen > 3 g/dag evenals COX-2 remmers) en angiotensine II receptorantagonisten kunnen synergistisch werken met betrekking tot de verlaging van de glomerulaire filtratie. Bij gelijktijdig gebruik van NSAID's en angiotensine II-antagonisten kan acuut nierfalen optreden. Het verdient aanbeveling om aan het begin van de behandeling de nierfunctie te controleren, alsmede regelmatige hydratering van de patiënt.

Bovendien kan gelijktijdig gebruik het antihypertensieve effect van de angiotensine II-receptorantagonist verminderen, met een verminderde effectiviteit als gevolg.

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 middelen:

Na behandeling met antacidum (aluminium / magnesium hydroxide) werd een geringe daling van de biologische beschikbaarheid van olmesartan gezien. Gelijktijdige toediening van warfarine en digoxine had geen effect op de farmacokinetiek van olmesartan.

Effecten van olmesartan medoxomil op andere geneesmiddelen:

Lithium:

Reversibele toenames in serumlithiumconcentraties en toxiciteit zijn gemeld tijdens gelijktijdige toediening van lithium met ACE-remmers en angiotensine II-antagonisten. Daarom wordt de combinatie van olmesartan medoxomil met lithium niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Indien gelijktijdig gebruik noodzakelijk is, wordt aanbevolen de serumlithiumspiegels nauwkeurig te controleren.

Andere middelen:

In specifieke klinische studies met gezonde vrijwilligers zijn verschillende geneesmiddelen onderzocht waaronder warfarine, digoxine, een antacidum (magnesium/aluminium hydroxide), hydrochloorthiazide en pravastatine. Er werden geen klinisch relevante interacties waargenomen en in het bijzonder had de toediening van olmesartan medoxomil geen significant effect op de farmacokinetiek en farmacodynamiek van warfarine of de farmacokinetiek van digoxine.

In vitro had olmesartan geen klinisch relevante remmende werking op de cytochroom P450 enzymen 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4 en had het geen of minimaal inducerende effecten op de activiteiten van cytochroom P450 van ratten. Daarom zijn er geen *in vivo* interactiestudies uitgevoerd met bekende remmers en inductoren van het cytochroom P450 enzym en zijn er geen klinische relevante interacties te verwachten tussen olmesartan en geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door de bovenstaande cytochroom P450 enzymen.

Pediatrie patiënten

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Het is niet bekend of de interacties bij kinderen hetzelfde zijn als die bij volwassenen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van angiotensine-2-receptor antagonist gedurende het eerste trimester van de zwangerschap wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Het gebruik van angiotensine-2-receptor antagonist is gecontraïndiceerd gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap.

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar het risico van teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename in het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico met angiotensine-2-receptor antagonist kan het risico vergelijkbaar zijn bij deze klasse van geneesmiddelen. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een andere anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij het voortzetten van de angiotensine-2-receptor antagonist therapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met angiotensine 2-receptor antagonist onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie.

Het is bekend dat blootstelling aan angiotensine 2-receptor antagonist gedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydramnie, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie rubriek 5.3)

Als blootstelling vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Pasgeborenen van wie de moeder angiotensine 2-receptor antagonist hebben gebruikt dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van Olmesartan tijdens het geven van borstvoeding, wordt Olmesartan niet aanbevolen en genieten alternatieve behandelingen met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens borstvoeding de voorkeur, met name wanneer het gaat om het voeden van pasgeborenen of vroeggeborenen.

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

Olmesartan heeft geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid of vermoeidheid kunnen soms voorkomen bij bloeddrukverlagende therapie, welke het reactievermogen kunnen beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die het meest voorkwamen tijdens een behandeling met olmesartan zijn hoofdpijn (7,7%), griepachtige verschijnselen (4,0%) en duizeligheid (3,7%).

In placebo-gecontroleerde monotherapie onderzoeken was duizeligheid de enige bijwerking ondubbelzinnig gerelateerd aan het gebruik van olmesartan (een incidentie van 2,5% bij olmesartan medoxomil en 0,9% bij placebo).

De incidentie was ook licht verhoogd in de olmesartan medoxomil groep vergeleken met de placebo groep voor hypertriglyceridemie (2,0 % t.o.v. 1,1 %) alsook voor verhoogd creatine fosfokinase (1,3 % t.o.v. 0,7 %).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die gemeld werden bij gebruik van olmesartan in klinische studies, veiligheidsstudies na de autorisatie en de spontane meldingen staan in de tabel hieronder samengevat.

De volgende benamingen zijn gebruikt voor de classificatie van het optreden van bijwerkingen zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA Systeem / orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Trombocytopenie	Soms
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylactische reacties	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 mediastinum-aandoeningen	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*	niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Exantheem	Soms
	Allergische dermatitis	Soms
	Urticaria	Soms
	Uitslag	Soms
	Pruritus	Soms
	Angio-oedeem	Zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Artritis	Vaak
	Rugpijn	Vaak
	Skeletpijn	Vaak
	Myalgie	Soms

	Spierspasmen	Zelden
Nier- en urinewegaandoeningen	Hematurie	Vaak
	Urineweginfecties	Vaak
	Acuut nierfalen	Zelden
	Nierinsufficiëntie	Zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn	Vaak
	Pijn op de borst	Vaak
	Perifeer oedeem	Vaak
	Griepachtige verschijnselen	Vaak
	Vermoeidheid	Vaak
	Gezichtsoedeem	Soms
	Asthenie	Soms
	Malaise	Soms
Onderzoeken	Leverenzymen verhoogd	Vaak
	Bloed ureum verhoogd	Vaak
	Bloed creatininefosfokinase verhoogd	Vaak
	Bloed creatinine verhoogd	Zelden

* Na het in de handel brengen zijn gevallen gemeld van auto-immuunhepatitis met een latentie van enkele maanden tot jaren, die reversibel waren na de stopzetting van olmesartan.

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

Aanvullende informatie over speciale patiënten populaties

Ouderen (65 jaar of ouder):

Bij oudere mensen stijgt de frequentie waarmee hypotensie optreedt licht van zelden naar soms.

Pediatrische patiënten:

In twee klinische studies werd de veiligheid van olmesartan gevolgd in 361 kinderen en adolescenten in de leeftijd van 1 tot 17 jaar. Hoewel de aard en ernst van de bijwerkingen gelijk waren aan die bij volwassenen, lag de frequentie van de volgende bijwerkingen hoger in kinderen:

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

Over het geheel genomen is het veiligheidsprofiel van olmesartan in pediatrische patiënten niet significant verschillend van het veiligheidsprofiel in 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is slechts beperkte informatie beschikbaar met betrekking tot overdosering bij mensen. Het meest waarschijnlijke effect van overdosering is hypotensie. Als overdosering optreedt, dient de patiënt nauwgezet te worden bewaakt en dient de behandeling symptomatisch en ondersteunend te zijn.

Er is geen informatie beschikbaar over de dialyseerbaarheid van olmesartan.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Olmesartan medoxomil is een potente, oraal werkzame, selectieve angiotensine II-receptor (type AT₁)-antagonist. Naar verwachting blokkeert het alle effecten van angiotensine II die tot stand komen via de AT₁-receptor, ongeacht de oorsprong of syntheseroute van angiotensine II. Het selectieve antagonisme van de angiotensine II (AT₁)-receptoren leidt tot een verhoging van plasmareninespiegels en angiotensine I- en II-spiegels en in enige afname van de plasma-aldosteronconcentratie.

Angiotensine II is het primaire vaso-actieve hormoon van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem en het 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 stoppen van de therapie.

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

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

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

De “Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention” (ROADMAP) studie bij 4447 patiënten met type 2 diabetes, normo-albuminurie en ten minste één additionele cardiovasculaire risicofactor, werd onderzocht of een behandeling met olmesartan het ontstaan van microalbuminurie kon vertragen. Gedurende de mediane opvolgingsperiode van 3,2 jaar, kregen de patiënten ofwel olmesartan of placebo samen met andere antihypertensiva, ACE-remmers en ARB's uitgezonderd.

Op het primaire eindpunt, kon de studie een significante vermindering van het risico aantonen voor het ontstaan van microalbuminurie ten voordele van olmesartan. Na correctie voor de BD-verschillen was deze vermindering echter niet langer statistisch significant. 8.2% (178 op 2160) van de patiënten in de olmesartangroep en 9.8% (210 op 2139) in de placebogroep ontwikkelden microalbuminurie.

Wat de secundaire eindpunten betreft, kwamen cardiovasculaire aandoeningen voor in 96 patiënten (4.3%) met olmesartan en 94 patiënten (4.2%) met placebo. De incidentie van de cardiovasculaire mortaliteit was hoger met olmesartan in vergelijking tot de placebobehandeling (15 patiënten (0,7%) vs. 3 patiënten (0,1%)), dit ondanks vergelijkbare ratio's 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 de renale en cardiovasculaire bevindingen bij 577 gerandomiseerde Japanse en Chinese type 2 diabetes patiënten met progressieve nefropathie. Gedurende de mediane opvolgingsperiode van 3,1 jaar, kregen de patiënten ofwel olmesartan of placebo samen met andere antihypertensiva, waaronder ACE-remmers.

Het primair meervoudige eindpunt (tijd tot de eerste verdubbeling van het serum creatinine, eind-stadium renale aandoening, overlijden door alle oorzaken) kwam voor bij 116 patiënten in de olmesartan groep (41,1%) en 129 patiënten in de placebo groep (45,4%) (HR 0,97 (95% BI 0,75 to 1,24); p=0,791). Het secundair meervoudige cardiovasculair eindpunt kwam voor bij 40 met olmesartan behandelde patiënten (14,2%) en 53 placebo behandelde patiënten (18,7%). Dit meervoudig cardiovasculair eindpunt omvatte cardiovasculair overlijden bij 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%), respectievelijk.

Overige 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.

Pediatrische patiënten

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie onder 302 hypertensieve patiënten in de leeftijd van 6 tot 17 jaar werden de antihypertensieve effecten van olmesartan in de pediatrische populatie onderzocht. De studiepopulatie bestond uit een cohort met 112 negroïde patiënten en een cohort met 190 patiënten van gemengd ras, waaronder 38 negroïde patiënten. De etiologie van de hypertensie was voornamelijk essentiële hypertensie (87% van het negroïde cohort en 67% van het gemengde cohort). Patiënten die 20 tot < 35 kg wogen, werden gerandomiseerd naar 2,5 mg olmesartan (lage dosis) of 20 mg olmesartan (hoge dosis) eenmaal daags, en patiënten die ≥ 35 kg wogen werden gerandomiseerd naar 5 mg olmesartan (lage dosis) of 40 mg olmesartan (hoge dosis) eenmaal daags. Olmesartan verlaagde zowel de systolische als diastolische bloeddruk significant op een aan het gewicht aangepaste, dosisafhankelijke wijze. Olmesartan verlaagde zowel bij de lage als hoge doseringen de systolische bloeddruk significant 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 in de placebogroep in vergelijking tot de olmesartangroep een statistisch significante rebound vertoonden. De behandeling was effectief bij pediatrische patiënten, zowel in de groep met primaire als in de groep met secundaire hypertensie. Net zoals bij de volwassen populaties werd gezien, waren de bloeddrukverlagingen minder sterk onder negroïde patiënten.

In hetzelfde onderzoek kregen 59 patiënten van 1-5 jaar met een gewicht van ≥ 5 kg in de open label fase drie weken lang 0,3 mg/kg olmesartan eenmaal daags en werden daarna in de dubbelblinde fase gerandomiseerd naar olmesartan 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 gerandomiseerd was; 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 pro-drug. Het wordt snel door esterasen in de darmmucosa en in portaal bloed tijdens de absorptie uit het maagdarmkanaal omgezet in de farmacologisch actieve metaboliet olmesartan.

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

De gemiddelde piekplasmaconcentratie (C_{max}) van olmesartan wordt bereikt binnen 2 uur na orale dosering met olmesartan medoxomil en de olmesartan plasmaconcentraties stijgen ongeveer lineair bij toenemende enkele 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 geslachtsgerelateerde verschillen in farmacokinetiek van olmesartan waargenomen.

Olmesartan heeft een sterke binding aan plasmaproteïne (99,7%), maar het potentieel voor klinisch significante eiwitbinding-verdringingsinteracties tussen olmesartan en andere gelijktijdig toegediende, sterk gebonden geneesmiddelen is laag (zoals bevestigd wordt door het ontbreken van klinisch significante interactie tussen olmesartan medoxomil en warfarine). De binding van olmesartan aan bloedcellen is te verwaarlozen. Het gemiddelde distributievolume na intraveneuze dosering is laag (16 - 29 liter).

Biotransformatie en eliminatie

De totale plasmaklaring was 1,3 liter/uur (CV, 19%) en was relatief langzaam vergeleken met de hepatische bloedstroom (ca. 90 liter/uur). Na een enkele orale dosering ¹⁴C-gelabelled 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 feces. Op basis van de systemische beschikbaarheid van 25,6% kan worden berekend dat geabsorbeerde 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 recycling van olmesartan is minimaal. Omdat een groot deel van olmesartan via de galwegen wordt uitgescheiden, is de toepassing bij patiënten met galwegobstructie gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).

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

Farmacokinetische parameters in bijzondere populaties

Ouderen (65 jaar of ouder):

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

Pediatrische patiënten:

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

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar over pediatrische patiënten met nierfunctiestoornissen.

Nierinsufficiëntie:

Bij patiënten met nierinsufficiëntie nam de AUC bij steady state toe met 62%, 82% en 179% bij patiënten met respectievelijk lichte, matige en ernstige nierinsufficiëntie vergeleken met gezonde personen uit de controlegroep (zie rubriek 4.2, 4.4).

Leverinsufficiëntie:

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

Geneesmiddelinteracties

Colesevelam, galzuur afscheidende component:

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 eliminatie half waarde tijd 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

Bij chronisch toxiciteitsonderzoek bij ratten en honden vertoonde olmesartan medoxomil soortgelijke effecten als andere AT₁ receptor antagonisten en ACE-remmers: toename van ureum (BUN, Blood Urea Nitrogen) en creatinine (via functionele veranderingen aan de nieren veroorzaakt door het blokkeren van AT₁ receptoren) in het bloed; vermindering van het hartgewicht; reductie van de rode bloedcel parameters (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet); histologische indicaties van nierbeschadiging (regeneratieve lesies van het nierepitheel, verdikking van het basaalmembraan, tubulaire dilatatie). Deze bijwerkingen, die veroorzaakt worden door de farmacologische werking van olmesartan medoxomil, zijn ook opgetreden bij preklinische proeven met andere AT₁ receptor antagonisten en ACE-remmers en zij kunnen worden verminderd door gelijktijdige orale toediening van natriumchloride.

In beide diersoorten werd een toename van de plasma-activiteit van renine en een hypertrofie/hyperplasie van de juxtaglomerulaire cellen in de nier waargenomen. Deze wijzigingen, die een kenmerkend effect van de klasse van de ACE-remmers en van andere antagonisten van de AT₁-receptoren zijn, lijken klinisch niet significant te zijn.

Net als bij andere AT₁ receptor antagonisten blijkt olmesartan medoxomil de incidentie van chromosomale breuken in in vitro celculturen te doen toenemen. Er werden geen relevante effecten waargenomen in diverse in vivo studies met zeer hoge orale doseringen tot 2000 mg/kg olmesartan medoxomil. De complete data van een uitgebreid genotoxiciteitsonderzoek suggereren dat het zeer onwaarschijnlijk is dat olmesartan genotoxiciteit zal laten zien 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 gebruikt werden.

Bij reproductief onderzoek bij ratten had olmesartan medoxomil geen invloed op de fertiliteit en was er geen bewijs voor enig teratogeen effect. Net als bij andere angiotensine II-antagonisten geldt dat de overleving van nageslacht verminderde na blootstelling aan olmesartan medoxomil en dat nierbekkendilatatie werd waargenomen na blootstelling van de moederdieren in late fasen van zwangerschap en bij borstvoeding. Net als bij andere antihypertensiva het geval is, werd aangetoond dat olmesartan medoxomil toxischer is voor zwangere konijnen dan voor zwangere ratten, maar er was geen indicatie van enig foetotoxisch effect.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Microkristallijne cellulose

Laag-gesubstitueerd hydroxypropylcellulose

Lactosemonohydraat

Microkristallijne cellulose

Gehydrogeneerde ricinusolie

Magnesiumstearaat

Filmomhulling:
Hypromellose
Hydroxypropylcellulose
Titaandioxide
Talk

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Alu/Alu blisterverpakking.

De tabletten zijn verpakt in PVC/Alu/OPA - Alu blisterverpakkingen

Verpakkingen à 28, 30, 56, 90 en 98 filmomhulde tabletten.

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

Glenmark Arzneimittel GmbH,
Industriestr. 31,
82194 Gröbenzell,
Duitsland

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

Olmesartan Glenmark 10 mg filmomhulde tabletten	RVG 115135
Olmesartan Glenmark 20 mg filmomhulde tabletten	RVG 115136
Olmesartan Glenmark 40 mg filmomhulde tabletten	RVG 115137

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 juli 2015 Datum van laatste verlenging:
8 mei 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 03 maart 2022