

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Flutensif 1,5 mg / 5 mg, tabletten met gereguleerde afgifte
Flutensif 1,5 mg / 10 mg, tabletten met gereguleerde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Flutensif 1,5 mg / 5 mg: Eén tablet bevat 1,5 mg indapamide en 6,935 mg amlodipinebesilaat equivalent aan 5 mg amlodipine.

Flutensif 1,5 mg / 10 mg: Eén tablet bevat 1,5 mg indapamide en 13,87 mg amlodipinebesilaat equivalent aan 10 mg amlodipine.

Hulpstof met bekend effect: 104,5 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met gereguleerde afgifte.

Flutensif 1,5 mg / 5 mg: Witte, ronde, filmomhulde, dubbellaagse tablet met gereguleerde afgifte met een diameter van 9 mm aan een kant gegraveerd met $\frac{1}{2}$.

Flutensif 1,5 mg / 10 mg: Roze, ronde, filmomhulde, dubbellaagse tablet met gereguleerde afgifte met een diameter van 9 mm aan een kant gegraveerd met $\frac{1}{2}$.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Flutensif is geïndiceerd als substitutietherapie voor de behandeling van essentiële hypertensie bij patiënten die reeds indapamide en amlodipine innemen, tegelijkertijd en met dezelfde dosis.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Eén tablet per dag als enkele dosis, bij voorkeur in te nemen in de ochtend, in zijn geheel door te slikken met water. Tablet dient niet te worden gekauwd.

De vaste dosiscombinatie is niet geschikt voor aanvangsbehandeling.

Indien een verandering in de dosering nodig is, dient titratie te worden gedaan met de individuele componenten.

Bijzondere populaties

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Flutensif bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Patiënten met nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.3 en 4.4)

Bij ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring onder 30 ml/min), is behandeling gecontra-indiceerd. Bij patiënten met milde tot matige nierfunctiestoornis is geen dosisaanpassing nodig.

Oudere personen (zie rubriek 4.4 en 5.2)

Oudere personen kunnen worden behandeld met Flutensif conform de nierfunctie.

Patiënten met leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3 en 4.4)

Bij ernstige leverfunctiestoornis is behandeling gecontra-indiceerd.

Doseringsaanbevelingen van amlodipine zijn niet vastgesteld bij patiënten met milde tot matige leverfunctiestoornis; daarom is voorzichtigheid geboden bij het selecteren van de dosis en dient deze aan de lage kant van het doseringsbereik te worden gestart (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Wijze van toediening

Orale toediening.

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, voor andere sulfonamiden, voor dihydropyridinederivaten of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- ernstig nierfalen (creatinineklaring onder 30 ml/min)
- hepatische encefalopathie of ernstige leverfunctiestoornis
- hypokaliëmie
- ernstige hypotensie
- shock (inclusief cardiogene shock)
- obstructie van het linker ventriculaire uitstroomtraject (bijv. aanzienlijke aortastenose)
- hemodynamisch instabiel hartfalen na acuut myocard-infarct.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere waarschuwingen

Hepatische encefalopathie

Bij een verminderde leverfunctie kunnen thiazide verwante diuretica, met name in geval van verstoorde elektrolytenbalans, hepatische encefalopathie veroorzaken, die zich verder kan ontwikkelen tot hepatisch coma. In verband met de aanwezigheid van indapamide, moet wanneer dit gebeurt onmiddellijk worden gestopt met de toediening van Flutensif.

Fotosensibiliteit

Gevallen van fotosensibiliteitsreacties zijn gerapporteerd met thiaziden en aan thiazide verwante diuretica (zie rubriek 4.8). Wanneer fotosensibiliteitsreactie optreedt tijdens de behandeling, is het raadzaam te stoppen met de behandeling. Wanneer men van mening is dat het noodzakelijk is het diureticum opnieuw toe te dienen, wordt geadviseerd aan de zon of kunstmatige UVA blootgestelde gebieden te beschermen.

Voorzorgsmaatregelen voor gebruik

Hypertensieve crisis

De veiligheid en werkzaamheid van amlodipine bij een hypertensieve crisis zijn niet vastgesteld.

Water- en elektrolythuishouding

- Plasmanatrium

Dit moet vóór aanvang van de behandeling worden gemeten, vervolgens met regelmatige tussenpozen. De daling in plasmanatrium kan aanvankelijk asymptomatisch zijn en regelmatig controleren is daarom essentieel en dient zelfs frequenter te zijn bij ouderen en patiënten met cirrose (zie rubriek 4.8 en 4.9). Elke behandeling met diuretica kan hyponatriëmie veroorzaken, soms met zeer ernstige gevolgen. Hyponatriëmie met hypovolemie kan de oorzaak zijn van dehydratie en orthostatische hypotensie. Gelijktijdig verlies van chloride-ionen kan leiden tot secundaire compensatoire metabole alkalose: de incidentie en mate van dit effect zijn gering.

- Plasmakalium

Kaliumdepletie met hypokaliëmie is het belangrijkste risico van thiazide- en verwante diuretica. Hypokaliëmie kan spierstoornissen veroorzaken. Er zijn gevallen van rhabdomyolyse gemeld, met name in verband met ernstige hypokaliëmie. Het risico van het ontstaan van hypokaliëmie (< 3,4 mmol/l) moet worden voorkomen bij bepaalde populaties met een hoog risico, d.w.z. de ouderen, ondervoed en/of met meerdere medicaties, cirrotische patiënten met oedeem en ascites, patiënten met aandoeningen van de coronaire vaten en patiënten met hartfalen. In deze situatie verhoogt hypokaliëmie de harttoxiciteit van digitalispreparaten en de risico's van aritmieën.

Personen met een lang QT-interval lopen ook risico, ongeacht of de origine congenitaal of iatrogeen is. Hypokaliëmie, evenals bradycardie, is dan een predisponerende factor bij het ontstaan van ernstige aritmieën, met name mogelijk fatale *torsades de pointes*.

Frequenter controleren van plasmakalium is in alle hierboven aangegeven situaties nodig. De eerste meting van plasmakaliumspiegels dient gedurende de eerste week na de aanvang van de behandeling te worden verkregen.

Detectie van hypokaliëmie heeft zijn correctie nodig. Hypokaliëmie die verband blijkt te houden met lage serummagnesiumconcentratie kan refractair zijn voor behandeling, tenzij het serummagnesium wordt gecorrigeerd.

- Plasmamagnesium

Er is aangetoond dat thiazide- en verwante diuretica, waaronder indapamide, de urinaire excretie van magnesium kunnen verhogen, hetgeen kan leiden tot hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.5 en 4.8).

- Plasmacalcium

Thiazide en gerelateerde diuretica kunnen calciumuitscheiding in de urine verlagen en een lichte en tijdelijke stijging in plasmacalcium veroorzaken. Manifeste hypercalciëmie kan het gevolg zijn van eerder niet herkende hyperparathyreoïdie.

Behandeling dient te worden gestopt vóór het onderzoek van de bijnierschilddklierfunctie.

Bloedglucose

Als gevolg van de aanwezigheid van indapamide, is het controleren van bloedglucose belangrijk bij diabetici, met name in aanwezigheid van hypokaliëmie.

Hartfalen

Men dient voorzichtig te zijn bij het behandelen van patiënten met hartfalen. In een langdurig, placebo-gecontroleerd onderzoek bij patiënten met ernstig hartfalen (NYHA klasse III en IV) was de gerapporteerde incidentie van longoedeem hoger bij de met amlodipine behandelde groep dan bij de placebogroep. Men dient voorzichtig te zijn met het gebruik van calciumkanaalblockers, inclusief amlodipine, bij patiënten met congestief hartfalen, daar zij het risico van toekomstige cardiovasculaire incidenten en mortaliteit kunnen verhogen.

Nierfunctie

Thiazide- en verwante diuretica zijn alleen volledig effectief wanneer de nierfunctie normaal is of slechts minimaal is verstoord (plasmacreatinine onder spiegels van ongeveer 25 mg/l, d.w.z. 220 µmol/l bij een volwassene). Bij ouderen moet deze plasmacreatinine worden aangepast in relatie tot leeftijd, gewicht en geslacht.

Hypovoliëmie, secundair aan het verlies van water en natrium geïnduceerd door het diureticum bij het begin van de behandeling veroorzaakt een vermindering in glomerulaire filtratie. Dit kan leiden tot een verhoging in bloedureum en plasmacreatinine. Deze kortstondige nierfunctiestoornis is niet van belang bij personen met normale nierfunctie maar kan reeds bestaande nierinsufficiëntie verslechteren.

Amlodipine kan bij patiënten met nierfalen in normale doses worden gebruikt. Veranderingen in amlodipineplasmaconcentraties hebben geen correlatie met de mate van nierfunctiestoornis. Amlodipine kan niet worden gedialyseerd.

Het effect van de combinatie Flutensif is niet getest bij nierfunctiestoornis. Bij nierfunctiestoornis dienen Flutensifdoses die van de individuele componenten die individueel worden ingenomen te respecteren.

Urinezuur

In verband met de aanwezigheid van indapamide, kan de aanleg voor jichtaanvallen worden verhoogd bij patiënten met hyperurikemie.

Leverfunctie

De halfwaardetijd van amlodipine wordt verlengd en AUC-waarden zijn hoger bij patiënten met leverfunctiestoornis; er zijn geen doseringsaanbevelingen vastgesteld. Amlodipine dient daarom aan de lage kant van het doseringsbereik te worden geïnitieerd en men dient voorzichtig te zijn, zowel bij de eerste behandeling als bij het verhogen van de dosis.

Het effect van de combinatie Flutensif is niet getest bij leverfunctiestoornis. Wanneer rekening wordt gehouden met het effect van indapamide en amlodipine, is Flutensif gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis en men dient voorzichtig te zijn bij patiënten met milde tot matige leverfunctiestoornis.

Choroïdale effusie, acute myopie en secundair nauwe kamerhoekglaucoom

Geneesmiddelen die sulfonamiden of sulfonamidederivaten bevatten, kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met verminderd gezichtsveld, tijdelijke myopie en acuut nauwe kamerhoekglaucoom. Symptomen zijn onder meer acuut begin van verminderde gezichtsscherpte of oogpijn en treden typisch binnen uren tot weken na het instellen van het geneesmiddel op. Onbehandeld acuut nauwe kamerhoekglaucoom kan leiden tot permanent zichtverlies. De primaire behandeling is zo snel mogelijk stoppen met het innemen van het geneesmiddel. Onmiddellijke medische of chirurgische behandelingen dienen wellicht overwogen te worden als de intraoculaire druk ongecontroleerd blijft. Risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut nauwe kamerhoekglaucoom zijn onder meer een voorgeschiedenis van sulfonamide- of penicillineallergie.

Oudere personen

Oudere personen kunnen worden behandeld met Flutensif conform de nierfunctie (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Hulpstoffen

Flutensif dient niet te worden toegediend aan patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie.

Natriumgehalte

Flutensif bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gekoppeld aan indapamide

Combinaties die worden afgeraden

Lithium

Verhoogd plasmalithium met tekenen van overdosering, zoals bij een zoutarm dieet (verminderde lithiumexcretie in de urine). Wanneer het gebruik van diuretica echter nodig is, is zorgvuldig controleren van plasmalithium en dosisaanpassing noodzakelijk.

Combinaties waarbij men voorzichtig moet zijn voor gebruik

Torsades de pointes-inducerende geneesmiddelen, zoals, maar niet beperkt tot:

- klasse Ia anti-aritmica (bijv. kinidine, hydrokinidine, disopyramide),
- klasse III anti-aritmica (bijv. amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide, bretylium),
- sommige antipsychotica:

fenothiazinen (bijv. chloorpromazine, cyamemazine, levomepromazine, thioridazine, trifluoperazine), benzamiden (bijv. amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride),

butyrofenonen (bijv. droperidol, haloperidol),
andere antipsychotica (bijv. pimozide)
andere middelen (bijv. bepridil, cisapride, difemanil, erytromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacine, moxifloxacine, vincamine IV, methadon, astemizol, terfenadine).
Verhoogd risico op ventriculaire aritmieën, met name *torsades de pointes* (hypokaliëmie is een risicofactor).
Controleer op hypokaliëmie en corrigeer, indien nodig, alvorens deze combinatie te introduceren. Klinische, plasma-elektrolyten en ECG-monitoring.
Gebruik substanties die niet het nadeel hebben dat zij torsades de pointes veroorzaken in aanwezigheid van hypokaliëmie.

NSAID's (systemische route) inclusief COX-2 selectieve remmers, hoge dosis acetylsalicylzuur (≥ 3 g/dag)

Mogelijke verlaging van het antihypertensieve effect van indapamide.
Risico van acuut nierfalen bij gedehydrateerde patiënten (verminderde glomerulaire filtratie). Hydrateer de patiënt; controleer de nierfunctie bij de start van de behandeling.

Angiotensine converterend enzym (ACE) remmers

Risico van plotselinge hypotensie en/of acuut nierfalen wanneer behandeling met een ACE-remmer wordt geïnitieerd in aanwezigheid van reeds bestaande natriumdepletie (met name bij patiënten met nieraderstenose).

Bij hypertensie, wanneer eerdere behandeling met diuretica natriumdepletie kan hebben veroorzaakt, is het nodig:

- hetzij om 3 dagen voor het starten met de behandeling met de ACE-remmer te stoppen met het diureticum en indien nodig opnieuw te starten met een kaliumverliezend diureticum;
- of lage aanvangsdoses van de ACE-remmer te geven en de dosis geleidelijk te verhogen.

Bij congestief hartfalen, start met een zeer lage dosis van de ACE-remmer, mogelijk na een verlaging van de dosis van het gelijktijdige kaliumverliezend diureticum.

In alle gevallen, controleer de nierfunctie (plasmacreatinine) tijdens de eerste weken van de behandeling met een ACE-remmer.

Andere verbindingen die hypokaliëmie veroorzaken: amfotericine B (IV), gluco- en mineralocorticoïden (systemische route), tetracosactide, stimulerende laxativa

Verhoogd risico op hypokaliëmie (additief effect).
Controleren van plasmakalium en correctie indien nodig. Moet men met name rekening mee houden bij gelijktijdige behandeling met digitalis. Gebruik niet-stimulerende laxativa.

Digitalispreparaten

Hypokaliëmie en/of hypomagnesiëmie begunstigen de toxische effecten van digitalis.
Controleren van plasmakalium, magnesium en ECG en, indien nodig, de behandeling aanpassen.

Baclofen

Verhoogd antihypertensief effect.
Hydrateer de patiënt; controleer de nierfunctie bij de start van de behandeling.

Allopurinol

Gelijktijdige behandeling met indapamide kan mogelijk de incidentie verhogen van hypersensitiviteitsreacties op allopurinol.

Combinaties die overwogen moeten worden

Kalium-sparende diuretica (amiloride, spironolacton, triamteren)

Terwijl rationele combinaties bij sommige patiënten nuttig zijn, kan hypokaliëmie of hyperkaliëmie (met name bij patiënten met nierfalen of diabetes) toch optreden. Plasmakalium en ECG dienen te worden gecontroleerd en, indien nodig, dient de behandeling te worden herzien.

Metformine

Verhoogd risico van door metformine geïnduceerde lactaatacidose als gevolg van de mogelijkheid van functioneel nierfalen in verband met diuretica en meer met name met lusdiuretica. Gebruik geen metformine wanneer de plasmacreatinine de 15 mg/l (135 µmol/l) bij mannen en 12 mg/l (110 µmol/l) bij vrouwen overschrijdt.

Gejodeerde contrastmiddelen

Bij door diuretica veroorzaakte dehydratie, verhoogd risico op acuut nierfalen, met name bij gebruik van grote doses gejodeerde contrastmiddelen.

Rehydratie vóór toediening van de gejodeerde verbinding.

Imipramine-achtige antidepressiva, neuroleptica

Antihypertensief effect en verhoogd risico op orthostatische hypotensie (additief effect).

Calcium(zouten)

Risico van hypercalciëmie als gevolg van verminderde urine-eliminatie van calcium.

Ciclosporine, tacrolimus

Het risico van verhoogde plasmacreatinine zonder enige verandering in circulerende ciclosporinespiegels, zelfs bij het ontbreken van water/natriumdepletie.

Corticosteroiden, tetracosactide (systemische route)

Verminderd antihypertensief effect (water/natriumretentie als gevolg van corticosteroiden).

Gekoppeld aan amlodipine

Dantroleen (infusie): Bij dieren werden letaal ventrikelfibrilleren en cardiovasculaire collaps opgemerkt in verband met hyperkaliëmie, na toediening van verapamil en intraveneus dantroleen. In verband met het risico van hyperkaliëmie wordt geadviseerd gelijktijdige toediening van calciumkanaalblockers zoals amlodipine te vermijden bij patiënten die gevoelig zijn voor maligne hyperthermie en bij de behandeling van maligne hyperthermie.

Toediening van amlodipine met grapefruit of grapefruitsap wordt afgeraden daar de biologische beschikbaarheid bij sommige patiënten kan worden verhoogd en resulteren in verhoogde bloeddrukverlagende effecten.

CYP3A4-remmers: Gelijktijdig gebruik van amlodipine met sterke of matige CYP3A4-remmers (proteaseremmers, azool-antimycotica, macroliden zoals erytromycine of claritromycine, verapamil of diltiazem) kunnen aanleiding geven tot een aanzienlijke verhoging van amlodipineblootstelling. De klinische vertaling van deze farmacokinetische variaties kan bij ouderen meer uitgesproken zijn. Daarom zijn mogelijk klinisch monitoren en dosisaanpassing nodig.

Er is verhoogd risico op hypotensie bij patiënten die claritromycine met amlodipine krijgen voorgeschreven. Wanneer amlodipine tegelijkertijd met claritromycine wordt toegediend, is zorgvuldige monitoring van de patiënt aanbevolen.

CYP3A4-inductoren: Bij gelijktijdige toediening van bekende inductoren van CYP3A4 kan de plasmaconcentratie van amlodipine variëren. Daarom dient de bloeddruk bewaakt te worden en dosisregulering overwogen te worden, zowel tijdens als na gelijktijdige medicatie, in het bijzonder met sterke CYP3A4-inductoren (bv. rifampicine, Hypericum perforatum).

Effecten van amlodipine op andere geneesmiddelen

De bloeddrukverlagende effecten van amlodipine vullen de bloeddrukverlagende effecten van andere geneesmiddelen met antihypertensieve eigenschappen aan.

Tijdens klinische interactie-onderzoeken had amlodipine geen effect op de farmacokinetiek van atorvastatine, digoxine of warfarine.

Tacrolimus: er is risico op verhoogde tacrolimusconcentraties in het bloed wanneer tacrolimus tegelijkertijd met amlodipine wordt toegediend. Teneinde tacrolimus-toxiciteit te voorkomen, vereist de toediening van amlodipine bij een patiënt die met tacrolimus wordt behandeld zorgvuldige monitoring van de tacrolimusconcentratie in het bloed en indien nodig aanpassing van de tacrolimus-dosering.

Remmers van het mechanistisch doel van rapamycine (mTOR-remmers): mTOR-remmers zoals sirolimus, temsirolimus en everolimus zijn CYP3A-substraten. Amlodipine is een zwakke CYP3A4-remmer. Bij gelijktijdig gebruik van mTOR-remmers kan amlodipine de blootstelling aan mTOR-remmers verhogen.

Ciclosporine: er zijn geen studies naar de interactie van ciclosporine en amlodipine uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers of andere populaties, met uitzondering van niertransplantatiepatiënten, bij wie wisselende toenames van de ciclosporinedaalconcentratie (gemiddeld 0 tot 40%) werden waargenomen. Monitoring van de ciclosporineconcentratie moet worden overwogen bij niertransplantatiepatiënten die worden behandeld met amlodipine en indien nodig moet de ciclosporine-dosering worden verlaagd.

Simvastatine: Gelijktijdige toediening van meerdere doses van 10 mg amlodipine met 80 mg simvastatine resulteerde in een verhoging van 77 % in blootstelling aan simvastatine vergeleken met alleen simvastatine. Beperk de simvastatinedosis bij patiënten die amlodipine gebruiken tot 20 mg per dag.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Met het oog op het effect van de individuele componenten in dit combinatieproduct op zwangerschap en het geven van borstvoeding:

Flutensif wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Flutensif wordt niet aanbevolen tijdens borstvoeding.

Zwangerschap

Gekoppeld aan indapamide

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van indapamide bij zwangere vrouwen. Langdurige blootstelling aan thiazide tijdens het derde trimester van de zwangerschap kan het maternale plasmavolume evenals de uteroplacentaire bloedstroom verminderen, dit kan een foeto-placentaire ischemie en groeivertraging veroorzaken. Bovendien zijn zeldzame gevallen van hypoglykemie en trombocytopenie bij neonaten gerapporteerd na blootstelling kort voor de geboorte.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Gekoppeld aan amlodipine

De veiligheid van amlodipine bij zwangere vrouwen is niet vastgesteld.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken bij hoge doses (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Gekoppeld aan indapamide

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van indapamide/metabolieten in de moedermelk.

Overgevoeligheid voor geneesmiddelen op basis van sulfonamidenderivaten en hypokaliëmie kunnen optreden. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Indapamide is nauw verwant aan thiazidediuretica die, tijdens het geven van borstvoeding, in verband zijn gebracht met een vermindering of zelfs onderdrukking van melklactatie.

Gekoppeld aan amlodipine

Amlodipine wordt uitgescheiden in moedermelk. Het deel van de aan de moeder toegediende dosis dat de zuigeling binnenkrijgt wordt geschat met een interkwartiel bereik van 3-7%, met een maximum van 15%. Het effect van amlodipine op zuigelingen is niet bekend.

Vruchtbaarheid

Gekoppeld aan indapamide

Reproductietoxiciteit studies toonden geen schadelijk effect aan op de vruchtbaarheid vrouwelijke en mannelijke ratten (zie rubriek 5.3). Er worden geen effecten verwacht op de vruchtbaarheid bij mensen.

Gekoppeld aan amlodipine

Bij sommige patiënten die werden behandeld met calciumkanaalblokkers werd reversibele biochemische veranderingen in de kop van spermatozoa gerapporteerd. Klinische gegevens met betrekking tot het mogelijke effect van amlodipine op de vruchtbaarheid zijn onvoldoende. In één onderzoek met ratten werden nadelige reacties gevonden op de mannelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

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

Flutensif heeft een geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

- Indapamide is niet van invloed op de waakzaamheid maar in individuele gevallen kunnen verschillende reacties optreden in relatie tot de daling in de bloeddruk, met name bij de start van de behandeling of wanneer een ander antihypertensivum wordt toegevoegd. Als gevolg daarvan kan het vermogen voertuigen te besturen of machines te bedienen worden aangetast.
- Amlodipine kan een geringe of matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Wanneer patiënten die amlodipine innemen last hebben van duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid of misselijkheid, kan het reactievermogen worden aangetast. Wees voorzichtig, vooral aan het begin van de behandeling.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gerapporteerde bijwerkingen met afzonderlijk gegeven indapamide en amlodipine zijn hypokaliëmie, slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn, verminderd gezichtsvermogen, diplopie, palpitations, rood aanlopen, dyspneu, buikpijn, misselijkheid, dyspepsie, veranderde stoelgang, diarree, constipatie, maculo-papuleuze uitslag, gezwollen enkels, spierspasmen, oedeem, vermoeidheid en asthenie.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn tijdens behandeling met indapamide en amlodipine opgemerkt en gerapporteerd met de volgende frequenties: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $\leq 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $\leq 1/1.000$); zeer zelden ($\leq 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie	
		Indapamide	Amlodipine
Infecties en parasitaire aandoeningen	Rinitis	-	Soms
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Leukopenie	Zeer zelden	Zeer zelden
	Trombocytopenie	Zeer zelden	Zeer zelden
	Agranulocytose	Zeer zelden	-
	Aplastische anemie	Zeer zelden	-
	Hemolytische anemie	Zeer zelden	-
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid	-	Zeer zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie	Vaak	-
	Hyponatriëmie met hypovoliëmie*	Soms	-
	Hypochloremie	Zelden	-
	Hypomagnesiëmie	Zelden	-
	Hyperglykemie	-	Zeer zelden
	Hypercalciëmie	Zeer zelden	-

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie	
		Indapamide	Amlodipine
Psychische stoornissen	Slapeloosheid	-	Soms
	Veranderde stemming (inclusief angst)	-	Soms
	Depressie	-	Soms
	Verwarde toestand	-	Zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Somnolentie	-	Vaak (met name in het begin van de behandeling)
	Duizeligheid	-	Vaak (met name in het begin van de behandeling)
	Hoofdpijn	Zelden	Vaak (met name in het begin van de behandeling)
	Tremor	-	Soms
	Dysgeusie	-	Soms
	Syncope	Niet bekend	Soms
	Hypo-esthesie	-	Soms
	Paresthesie	Zelden	Soms
	Hypertonie	-	Zeer zelden
	Perifere neuropathie	-	Zeer zelden
	Extrapiramidale stoornis (extrapiramidaal syndroom)	-	Niet bekend
	Mogelijk beginnende hepatische encefalopathie in geval van leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3 en 4.4)	Niet bekend (zie rubriek 4.3 en 4.4)	-
Oogaandoeningen	Verminderd gezichtsvermogen	Niet bekend	Vaak
	Diplopie	-	Vaak
	Myopie	Niet bekend	-
	Nauwe kamerhoekglaucoom	Niet bekend	-
	Choroïdale effusie	Niet bekend	-
	Wazig zien	Niet bekend	-
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Tinnitus	-	Soms
	Vertigo	Zelden	-
Hartaandoeningen	Palpataties	-	Vaak
	Myocardinfarct	-	Zeer zelden
	Aritmie (inclusief bradycardie, ventriculaire tachycardie en boezemfibrilleren)	Zeer zelden	Soms
	Torsade de pointes (mogelijk fataal)	Niet bekend (zie de rubrieken 4.4 en 4.5)	-
Bloedvataandoeningen	Opvliegers	-	Vaak
	Hypotensie	Zeer zelden	Soms
	Vasculitis	-	Zeer zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu	-	Vaak
	Hoesten	-	Soms
Maagdarmsstelselaandoeningen	Buikpijn	-	Vaak
	Misselijkheid	Zelden	Vaak
	Braken	Soms	Soms
	Dyspepsie	-	Vaak
	Veranderde stoelgang	-	Vaak
	Droge mond	Zelden	Soms
	Pancreatitis	Zeer zelden	Zeer zelden
	Gastritis	-	Zeer zelden
	Hyperplasie van het tandvlees	-	Zeer zelden
	Diarree	-	Vaak
	Constipatie	Zelden	Vaak

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie	
		Indapamide	Amlodipine
Lever- en galaandoeningen	Hepatitis	Niet bekend	Zeer zelden
	Geelzucht	-	Zeer zelden
	Afwijkende leverfunctie	Zeer zelden	-
Huid- en onderhuidaandoeningen	Maculo-papuleuze uitslag	Vaak	-
	Purpura	Soms	Soms
	Alopecia	-	Soms
	Huidverkleuring	-	Soms
	Hyperhidrose	-	Soms
	Pruritus	-	Soms
	Huiduitslag	-	Soms
	Exantheem	-	Soms
	Angio-oedeem	Zeer zelden	Zeer zelden
	Urticaria	Zeer zelden	Soms
	Toxische epidermale necrolyse	Zeer zelden	Niet bekend
	Syndroom van Stevens- Johnson	Zeer zelden	Zeer zelden
	Erythema multiforme	-	Zeer zelden
	Exfoliatieve dermatitis	-	Zeer zelden
	Quincke-oedeem	-	Zeer zelden
Fotosensibiliteit	Er zijn gevallen van fotosensibiliteitsreacties gerapporteerd (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Gezwellen enkels	-	Vaak
	Artralgie	-	Soms
	Myalgie	Niet bekend	Soms
	Spierspasmen	Niet bekend	Vaak
	Spierzwakte	Niet bekend	-
	Rabdomyolyse	Niet bekend	-
	Rugpijn	-	Soms
	Mogelijke verslechtering van reeds bestaande systemische lupus erythematosus	Niet bekend	-
Nier- en urinegeweegaandoeningen	Mictiestoornis	-	Soms
	Nycturie	-	Soms
	Pollakisurie	-	Soms
	Nierfalen	Zeer zelden	-
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Erectiestoornis	Soms	Soms
	Gynaecomastie	-	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Oedeem	-	Zeer vaak
	Vermoeidheid	Zelden	Vaak
	Pijn op de borst	-	Soms
	Asthenie	-	Vaak
	Pijn	-	Soms
	Malaise	-	Soms
Onderzoeken	Gewichtstoename	-	Soms
	Gewichtsverlies	-	Soms
	Elektrocardiogram QT verlengd	Niet bekend (zie de rubrieken 4.4 en 4.5)	-
	Verhoogde glucoseconcentratie in het bloed	Niet bekend Geschiktheid van deze diuretica moet zeer zorgvuldig worden overwogen bij patiënten met jicht of diabetes	-
	Verhoogde urinezuurconcentratie in het bloed	Niet bekend Geschiktheid van deze diuretica moet bij patiënten met jicht of diabetes zeer zorgvuldig worden overwogen	-

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie	
		Indapamide	Amlodipine
	Verhoogde leverenzymconcentratie in het bloed	Niet bekend	Zeer zelden**

* verantwoordelijk voor dehydratie en orthostatische hypotensie. Gelijktijdig verlies van chloride-ionen kan leiden tot secundaire compensatoire metabolische alkalose: de incidentie en mate van dit effect zijn gering.

** grotendeels consistent met cholestase

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bij fase II- en III-onderzoeken waarin indapamide 1,5 mg en 2,5 mg werden vergeleken, liet plasmakaliumanalyse een dosisafhankelijk effect van indapamide zien:

- Indapamide 1,5 mg: plasmakalium <3,4 mmol/l werd waargenomen bij 10% van de patiënten en < 3,2 mmol/l bij 4% van de patiënten na 4 tot 6 weken behandeling. Na 12 weken behandeling was de gemiddelde daling van het plasmakalium 0,23 mmol/l.
- Indapamide 2,5 mg: plasmakalium <3,4 mmol/l werd waargenomen bij 25% van de patiënten en < 3,2 mmol/l bij 10% van de patiënten na 4 tot 6 weken behandeling. Na 12 weken behandeling was de gemiddelde daling van het plasmakalium 0,41 mmol/l.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Er is geen informatie over overdosering met Flutensif bij mensen.

Voor indapamide

Symptomen

Indapamide bleek vrij van toxiciteit te zijn tot 40 mg, *d.w.z.* 27 keer de therapeutische dosis.

Tekenen van acute vergiftiging nemen vooral de vorm aan van water/elektrolytstoornissen (hyponatriëmie, hypokaliëmie). Klinisch, mogelijkheid van misselijkheid, braken, hypotensie, krampen, vertigo, slaperigheid, verwardheid, polyurie of oligurie mogelijk tot het punt van anurie (door hypovoliëmie).

Behandeling

Eerste maatregelen houden de snelle eliminatie van de ingenomen stof(fen) in door middel van maagspoeling en/of toediening van actieve kool, gevolgd door herstel van het water/elektrolytevenwicht tot normaal in een gespecialiseerd centrum.

Voor amlodipine

Bij de mens is ervaring met opzettelijke overdosering beperkt.

Symptomen

Beschikbare gegevens geven aan dat een zware overdosering zou kunnen resulteren in excessieve perifere vasodilatatie en mogelijk reflaxtachycardie. Er zijn duidelijke en mogelijk langdurige systemische hypotensie tot en met shock met fatale afloop gerapporteerd.

Niet-cardiogeene longoedeem is zelden gemeld als gevolg van een overdosis amlodipine die zich kan manifesteren met een vertraagde aanvang (24-48 uur na inname) en waarbij beademingsondersteuning nodig is. Vroegtijdige reanimatiemaatregelen (inclusief vochtophoping) om de perfusie en het hartminuutvolume op peil te houden, kunnen precipiterende factoren zijn.

Behandeling

Bij klinisch significante hypotensie als gevolg van een overdosering met amlodipine is actieve cardiovasculaire ondersteuning, inclusief frequente controle van hart- en respiratoire functie, hoog plaatsen van extremiteiten en aandacht voor circulerend vloeistofvolume en urineproductie noodzakelijk.

Een vasoconstrictor kan nuttig zijn bij het herstellen van de vasculaire tonus en bloeddruk, op voorwaarde dat er geen contra-indicatie is voor het gebruik ervan. Intraveneus calciumgluconaat kan nuttig zijn bij het omkeren van de effecten van calciumkanaalblokkering.

In sommige gevallen kan maaglavage de moeite waard zijn. Bij gezonde vrijwilligers is aangetoond dat het gebruik van actieve kool tot maximaal 2 uur na toediening van 10 mg amlodipine de absorptiesnelheid van amlodipine vertraagt.

Daar amlodipine sterk proteïne-gebonden is, zal dialyse waarschijnlijk geen nut hebben.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: calciumremmers en diuretica, ATC-code: C08GA02

Werkingsmechanisme

Indapamide is een sulfonamidederivaat met een indoolring, farmacologisch verwant aan thiazidediuretica, dat werkt door het remmen van de terugabsorptie van natrium in het corticale verdunningssegment. Het verhoogt de urine-uitscheiding van natrium en chloriden en, in kleinere mate, de uitscheiding van kalium en magnesium, waarbij de urineproductie wordt verhoogd en een antihypertensieve werking heeft.

Amlodipine is een calciumioninfluxremmer uit de dihydropyridinegroep (trage kanaalblokker of calciumionantagonist) en remt de transmembrane influx van calciumionen in gladde hart- en vaatspier. Het mechanisme van de antihypertensieve werking van amlodipine is het gevolg van een direct relaxerend effect op gladde vasculaire spier.

Farmacodynamische effecten

Fase II- en III-onderzoeken met gebruik van indapamidemonotherapie hebben een antihypertensief effect aangetoond dat 24 uur duurt. Dit was aanwezig in doses waarin het diuretische effect van milde intensiteit was.

De antihypertensieve activiteit van indapamide is gerelateerd aan een verbetering in arteriële compliantie en een vermindering in arteriolaire en totale perifere weerstand.

Indapamide vermindert linker ventriculaire hypertrofie.

Thiazide- en verwante diuretica hebben een therapeutische plateau-effect voorbij een bepaalde dosis, terwijl bijwerkingen blijven toenemen. Wanneer de behandeling niet werkt dient de dosis niet te worden verhoogd.

Er is ook aangetoond dat op de korte, middellange en lange termijn bij hypertensieve patiënten indapamide:

- lipidenmetabolisme: triglyceriden, LDL-cholesterol en HDL-cholesterol, niet verstoort;
- koolhydraatmetabolisme niet verstoort, zelfs niet bij diabetische hypertensieve patiënten.

Bij patiënten met hypertensie verschaft een eenmaal daagse dosering amlodipine klinisch significante verlagingen van de bloeddruk in zowel de liggende als staande posities tijdens het interval van 24 uur. In verband met de trage start van de werking, is acute hypotensie geen kenmerk van toediening van amlodipine. Amlodipine is niet in verband gebracht met de nadelige metabolische effecten of veranderingen in plasmalipiden en is geschikt voor gebruik bij patiënten met astma, diabetes en jicht.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Flutensif is niet bestudeerd op morbiditeit en mortaliteit.

In het geval van amlodipine werd een gerandomiseerd dubbelblind morbiditeits-mortaliteitsonderzoek, Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) genaamd, uitgevoerd voor het vergelijken van nieuwe geneesmiddelbehandelingen: amlodipine 2,5-10 mg/d (calciumkanaalblokker) of lisinopril 10-40 mg/d (ACE-remmer) als eerstelijnsbehandelingen ten opzichte van die van het thiazide-diureticum, chloorthalidon 12,5-25 mg/d bij milde tot matige hypertensie.

Een totaal van 33.357 hypertensieve patiënten van 55 of ouder werd gerandomiseerd en gevolgd voor een gemiddelde van 4,9 jaar. De patiënten hadden tenminste één extra CHD-risicofactor, inclusief: eerder myocardinfarct of beroerte (> 6 maanden voorafgaand aan opname in het onderzoek) of documentatie van andere atherosclerotische CVD (totaal 51,5 %), type 2 diabetes (36,1 %), HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), linker

ventriculaire hypertrofie, gediagnosticeerd door middel van electrocardiogram of echocardiografie (20,9 %), actueel sigaretten rokend (21,9 %).

Het primaire eindpunt was een samenstelling van fatale CHD of niet-fataal myocardinfarct. Er was geen significant verschil in het primaire eindpunt tussen behandeling op basis van amlodipine en behandeling op basis van chloorthalidon: RR 0,98, 95 % BI (0,90-1,07) $p=0,65$. Onder secundaire eindpunten was de incidentie van hartfalen (component van een samengesteld gecombineerd cardiovasculair eindpunt) aanzienlijk hoger bij de amlodipinegroep in vergelijking met de chloorthalidongroep (10,2 % vs. 7,7 %, RR 1,38, 95 % BI [1,25-1,52] $p<0,001$). Er was echter geen significant verschil in de mortaliteit ten gevolge van ongeacht welke oorzaak tussen behandeling op basis van amlodipine en behandeling op basis van chloorthalidon. RR 0,96, 95 % BI (0,89-1,02) $p = 0,20$.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over Flutensif bij kinderen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoeken met Flutensif in alle subgroepen van pediatrische patiënten met hypertensie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De gelijktijdige toediening van indapamide en amlodipine verandert hun farmacokinetische eigenschappen niet in vergelijking met afzonderlijke toediening.

Indapamide

Indapamide 1,5 mg wordt verstrekt in een dosering met gereguleerde afgifte op basis van het matrixsysteem waarin de werkzame stof wordt gedispergeerd in een drager die gereguleerde afgifte van indapamide mogelijk maakt.

Absorptie

De fractie van indapamide die wordt afgegeven wordt snel en volledig geabsorbeerd via het maagdarmkanaal.

Eten verhoogt de absorptiesnelheid enigszins maar heeft geen invloed op de hoeveelheid van de geabsorbeerde werkzame stof.

De piekserumspiegel na een enkele dosis treedt ongeveer 12 uur na ingestie op, herhaalde toediening vermindert het verschil in serumspiegels tussen 2 doses. Er bestaat een intra-individuele variabiliteit.

Distributie

De binding van indapamide aan plasmaproteïnen is 79 %.

De plasma-eliminatie halfwaardetijd is 14 tot 24 uur (gemiddeld 18 uur).

Steady-state wordt na 7 dagen bereikt.

Herhaalde toediening leidt niet tot accumulatie.

Eliminatie

Eliminatie vindt in wezen via de urine (70 % van de dosis) en fecaal (22 %) in de vorm van inactieve metabolieten plaats.

Personen met een hoog risico

Farmacokinetische parameters zijn onveranderd bij patiënten met nierfalen.

Amlodipine

Amlodipine wordt geleverd in dosering met directe afgifte.

Absorptie, distributie, plasmaproteïnebinding

Na orale toediening van therapeutische doses wordt amlodipine goed geabsorbeerd met piekbloedspiegels tussen de 6-12 uur na de dosis. Absolute biologische beschikbaarheid wordt geschat op tussen de 64 en 80 %. Het distributievolume is ongeveer 21 l/kg. *In vitro*-onderzoeken hebben aangetoond dat ongeveer 97,5 % van circulerende amlodipine wordt gebonden aan plasmaproteïnen.

De biologische beschikbaarheid van amlodipine wordt niet beïnvloed door het nemen van voedsel.

Biotransformatie/eliminatie

De terminale plasma-eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 35-50 uur en past bij eenmaal daagse dosering. Amlodipine wordt door de lever extensief gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten met 10 % van de moederverbinding en 60 % van de metabolieten uitgescheiden in de urine.

Gebruik bij leverfunctiestoornis

Er zijn zeer beperkte klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot toediening van amlodipine bij patiënten met leverfunctiestoornis. Patiënten met leverinsufficiëntie hebben een verminderde amlodipineklaring, hetgeen resulteert in een langere halfwaardetijd en een verhoging van AUC van ongeveer 40-60 %.

Gebruik bij oudere personen

De tijd om piekplasmaconcentraties van amlodipine te bereiken is dezelfde bij oudere en jongere personen. De amlodipineklaring is vaak laag met resulterende verhogingen van AUC en eliminatiehalfwaardetijd bij oudere patiënten. Verhogingen in AUC en eliminatiehalfwaardetijd bij patiënten met congestief hartfalen waren volgens verwachting voor de onderzochte leeftijdsgroep van de patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Flutensif is niet bestudeerd in niet-klinische onderzoeken.

Indapamide

De hoogste oraal toegediende doses aan verschillende diersoorten (40 tot 8000 keer de therapeutische dosis) hebben een verergering van de diuretische eigenschappen van indapamide aangetoond. De belangrijkste symptomen van vergiftiging tijdens onderzoeken naar acute toxiciteit met indapamide, intraveneus of intraperitoneaal toegediend, hielden verband met de farmacologische werking van indapamide, *d.w.z.* bradypneu en perifere vasodilatatie.

Indapamide is negatief getest met betrekking tot mutagene en carcinogene eigenschappen.

Reproductietoxiciteits studies hebben geen embryotoxische of teratogene effecten in ratten, muizen of konijnen aangetoond.

De vruchtbaarheid werd noch bij mannelijke of vrouwelijke ratten aangetast.

Amlodipine

Reproductietoxicologie

Onderzoeken naar voortplanting bij ratten en muizen hebben een late worp en langdurige worp en verminderde overleving van de pup aangetoond bij doseringen van ongeveer 50 keer de maximaal aanbevolen dosering voor mensen op basis van mg/kg.

Vruchtbaarheidsvermindering

Er was geen effect op de vruchtbaarheid van ratten die werden behandeld met amlodipine (mannetjes gedurende 64 dagen en vrouwtjes 14 dagen vóór de paring) bij doses tot maximaal 10 mg/kg/dag (8 keer* de maximaal aanbevolen dosis voor mensen van 10 mg op basis van mg/m²). Bij een ander onderzoek met ratten waarin de mannelijke ratten gedurende 30 dagen werden behandeld met amlodipinebesilaat in een dosis die vergelijkbaar was met de dosis voor mensen op basis van mg/kg, werd vermindering van het follikel-stimulerend hormoon en testosteron in plasma aangetroffen, evenals vermindering van spermadichtheid en in het aantal volgroeide spermatiden en Sertoli-cellen.

Carcinogenese, mutagenese

Ratten en muizen die gedurende twee jaar werden behandeld met amlodipine in het dieet, in concentraties die werden berekend voor het verschaffen van dagelijkse doseringsniveaus van 0,5, 1,25 en 2,5 mg/kg/dag vertoonden geen aanwijzingen van carcinogeniciteit. De hoogste dosis (voor muizen, overeenkomend met, en voor ratten twee keer* de maximaal aanbevolen klinische dosis van 10 mg op basis van mg/m²) kwam dicht bij de maximaal getolereerde dosis voor muizen, maar niet voor ratten.

Mutageniciteitsonderzoeken hebben geen effecten in verband met het geneesmiddel aangetoond op de gen- of chromosoomniveaus.

* Op basis van het gewicht van een patiënt van 50 kg

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Hypromellose (E464)
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat (E572)
Povidon (E1201)
Siliciumdioxide, colloïdaal watervrij
Calciumwaterstoffosfaatdihydraat
Microkristallijne cellulose (E460)
Crosscarmellosenatrium (E468)
Voorgegelatiniseerd maïszetmeel

Tablet filmomhulling

Glycerol (E422)
Hypromellose (E464)
Macrogol 6000
Magnesiumstearaat (E572)
Titaandioxide (E171)

Tabletkern

Hypromellose (E464)
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat (E572)
Povidon (E1201)
Siliciumdioxide, colloïdaal watervrij
Calciumwaterstoffosfaatdihydraat
Microkristallijne cellulose (E460)
Crosscarmellosenatrium (E468)
Voorgegelatiniseerd maïszetmeel

Tablet filmomhulling

Glycerol (E422)
Hypromellose (E464)
IJzeroxidierood (E172)
Macrogol 6000
Magnesiumstearaat (E572)
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/aluminium blisterverpakkingen:

1x15 (15) tabletten, 2x15 (30) tabletten, 4x15 (60) tabletten, 6x15 (90) tabletten

Polyethyleenflessen met hoge dichtheid voorzien van een verzegelde polypropyleen schroefdop:

1x100 (100) tabletten, 5x100 (500) tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex– Frankrijk

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

Flutensif 1,5 mg / 5 mg: RVG 112321

Flutensif 1,5 mg / 10 mg: RVG 112322

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 november 2013

Datum van laatste verlenging: 5 september 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.9: 5 juli 2022