

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

---

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Teveten Plus 600 mg/12,5 mg, filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén filmomhulde tablet bevat eprosartanmesylaate, equivalent aan 600 mg eprosartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Hulpstof met bekend effect :

Elke filmomhulde tablet bevat 43,3 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Botercaramelkleurige filmomhulde tabletten in de vorm van capsules.

De tabletten dragen aan de ene zijde de inscriptie "5147".

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Essentiële hypertensie. Teveten Plus 600 mg/12,5 mg is geïndiceerd voor gebruik bij patiënten bij wie de bloeddruk door monotherapie met eprosartan niet voldoende kan worden gecontroleerd.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De aanbevolen dosis van Teveten Plus 600 mg/12,5 mg bedraagt één tablet per dag, 's morgens in te nemen. Na 8 weken bloeddrukstabilisatie kan een overgang van monotherapie met eprosartan naar de vaste combinatie overwogen worden.

Teveten Plus 600 mg/12,5 mg kan met of zonder voedsel ingenomen worden.

- **Bejaarden**

In geval van bejaarden is geen enkele aanpassing van de dosering vereist, hoewel de informatie betreffende deze bevolkingsgroep beperkt is.

- **Pediatrie patiënten**

Aangezien de veiligheid en werkzaamheid van de toediening aan kinderen niet zijn vastgesteld, is het gebruik van Teveten Plus 600 mg/12,5 mg bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar niet aanbevolen.

- **Leverinsufficiëntie**

Het gebruik van Teveten Plus bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie wordt niet aanbevolen daar er momenteel weinig ervaring is met eprosartanmesylaate bij deze patiëntengroep. Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is het gebruik van Teveten Plus tegenaangewezen (zie rubriek 4.3).

- **Nierinsufficiëntie**

Bij patiënten met een lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring  $\geq 30$  ml/min) is een aanpassing van de dosering niet vereist. Het gebruik van Teveten Plus is tegenaangewezen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

#### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor eprosartan, sulfonamidederivaten (zoals hydrochloorthiazide) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Ernstige leverinsufficiëntie.
- Cholestase en obstructieve galaandoeningen.
- Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring  $< 30$  ml/min).
- Hemodynamisch significante bilaterale renovasculaire aandoening of ernstige stenose van één enkele functionerende nier.
- Behandelingsresistente hypokaliëmie of hypercalciëmie.
- Refractaire hyponatremie.
- Symptomatische hyperuricemie/jicht.
- Het gelijktijdig gebruik van Teveten Plus met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De kans op overgevoeligheidsreacties voor hydrochloorthiazide is groter bij patiënten met een voorgeschiedenis van allergieën, waaronder overgevoeligheid voor stoffen afgeleid van sulfonamide.

##### **Patiënten met een risico op nierfunctiestoornis**

Sommige patiënten van wie de nierfunctie afhangt van de voortgezette inherente activiteit van het renine-angiotensine-aldosterone-systeem (bv. patiënten met ernstige hartinsufficiëntie [NYHA-classificatie: klasse IV], bilaterale nierarteriestenose of nierarteriestenose van één nier) lopen tijdens een behandeling met een angiotensine-converting-enzyme-remmer (ACE-remmer) het risico op het ontstaan van oligurie en/of progressieve azotemie en in zeldzame gevallen acuut nierfalen. De kans op deze voorvallen is groter bij patiënten die tegelijkertijd met een diureticum worden behandeld. Er is onvoldoende therapeutische ervaring met angiotensine-II-receptorblokkers, zoals eprosartan, om te kunnen vastleggen dat deze vatbare patiënten een soortgelijk risico lopen op het ontwikkelen van een nierfunctiestoornis. De nierfunctie moet nauwlettend worden opgevolgd, omdat deze patiënten een groter risico op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie lopen.

##### **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.

### **Nierfunctiestoornis en niertransplantatie**

Wanneer eprosartan + hydrochloorthiazide moeten worden gebruikt bij patiënten met een nierfunctiestoornis, moeten de nierfunctie, het serumkaliumgehalte en urinezuur worden bepaald voordat een behandeling wordt gestart met eprosartan + hydrochloorthiazide en op regelmatige tijdstippen in de loop van de behandeling. Als de nierfunctie verslechtert tijdens een behandeling, moet de behandeling met eprosartan + hydrochloorthiazide opnieuw worden geëvalueerd (zie rubriek 4.3). Bij patiënten met een nierfunctiestoornis kan azotemie als gevolg van hydrochloorthiazide optreden.

Er is geen ervaring met Teveten Plus 600 mg/12,5 mg bij patiënten die een niertransplantatie ondergaan hebben.

### **Leverfunctiestoornis**

Wanneer eprosartan wordt gebruikt bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis, is extra voorzichtigheid geboden omdat er beperkte ervaring is met deze patiëntengroep. Hydrochloorthiazide mag alleen met de nodige omzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis aangezien het intrahepatische cholestase kan veroorzaken. Veranderingen in de vocht- en elektrolytenbalans kunnen een levercoma uitlokken.

### **Metabole en endocriene stoornissen**

Hydrochloorthiazide kan de glucosetolerantie wijzigen en dit kan een dosisaanpassing van het antidiabeticum vereisen (zie rubriek 4.5). Een latente diabetes mellitus kan manifest worden tijdens de behandeling met Teveten Plus 600 mg/12,5 mg. Met doses van 12,5 mg hydrochloorthiazide in Teveten Plus 600 mg/12,5 mg werden enkel lichte bijwerkingen waargenomen van het metabole en endocriene type (verhoging van de cholesterol en serumtriglyceriden in serum).

### **Elektrolytenonevenwicht**

Hydrochloorthiazide kan een onevenwicht veroorzaken van het vocht of de elektrolyten (hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypercalciëmie, hypomagnesiëmie en hypochloremische alkalose). Zoals voor alle patiënten die met een diureticum worden behandeld, moet een regelmatige opvolging van de elektrolytenserumspiegels overwogen worden. Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutsubstituten of andere geneesmiddelen die mogelijk de kaliumspiegels in serum verhogen (bijvoorbeeld geneesmiddelen die trimethoprim bevatten) moeten met de nodige voorzichtigheid worden toegediend in combinatie met eprosartan (zie rubriek 4.5).

### **Choroïdale effusie, acute myopie en secundair nauwehoekglaucoom**

Hydrochloorthiazide, een sulfonamide, kan een idiosyncratische reactie veroorzaken, wat leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, acute tijdelijke myopie en acuut nauwehoekglaucoom.

Symptomen zijn onder meer acuut optreden van een verminderde gezichtsscherpte of oogpijn; ze treden doorgaans op binnen een paar uur tot weken na het instellen van de behandeling met het geneesmiddel. Onbehandeld acuut nauwehoekglaucoom kan leiden tot permanent gezichtsverlies. De primaire behandeling bestaat uit het zo snel mogelijk staken van de behandeling met hydrochloorthiazide. Mogelijk moet onmiddellijke medische of chirurgische behandelingen worden overwogen als de intraoculaire druk niet onder controle blijft. Risicofactoren voor het ontstaan van nauwehoekglaucoom kunnen zijn: een voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamide of penicilline.

### **Hypotensie**

Een symptomatische hypotensie kan voorkomen bij patiënten met ernstige natriumdepletie of volemische depletie, bv. als gevolg van hoge doses diuretica, een zoutarm dieet, diarree of braken. De natriumdepletie en/of volemische depletie moet/moeten gecorrigeerd worden alvorens de behandeling met Teveten Plus 600 mg/12,5 mg te starten.

### **Aorta- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie**

Zoals voor andere vasodilatoren dringt voorzichtigheid zich op bij patiënten met aorta- of mitralisklepstenose of met een obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

### **Primair hyperaldosteronisme**

Patiënten met primair hyperaldosteronisme reageren niet voldoende op antihypertensiva die werken door remming van het renine-angiotensine-aldosterone-systeem. Bijgevolg is de behandeling met Teveten Plus 600 mg/12,5 mg niet aan te bevelen.

### **Coronaire hartaandoening**

Er is beperkte ervaring bij patiënten met een coronaire hartaandoening.

### **Intestinaal angio-oedeem**

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

### **Zwangerschap**

Een behandeling met angiotensine-II-receptorblokkers mag niet worden gestart tijdens de zwangerschap. Tenzij een voortzetting van de behandeling met angiotensine-II-receptorblokkers noodzakelijk wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, omgezet worden naar alternatieve antihypertensieve behandelingen met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap. Als zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met angiotensine-II-receptorblokkers onmiddellijk te worden gestopt en moet, indien nodig, een alternatieve therapie gestart worden (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

### **Niet-melanome huidkanker**

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

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

### **Acute respiratoire toxiciteit**

Er zijn zeer zeldzame ernstige gevallen van acute respiratoire toxiciteit, waaronder 'acute respiratory distress'-syndroom (ARDS), gemeld na inname van hydrochloorthiazide. Longoedeem ontwikkelt zich doorgaans binnen minuten tot uren na inname van hydrochloorthiazide. Bij aanvang omvatten de symptomen dyspneu, koorts, verslechtering van de longfunctie en hypotensie. Als de diagnose ARDS wordt vermoed, dient de behandeling met Teveten Plus 600 mg/12,5 mg te worden gestaakt en een passende behandeling te worden gegeven. Hydrochloorthiazide mag niet worden toegediend aan patiënten bij wie eerder ARDS optrad na inname van hydrochloorthiazide.

### **Andere waarschuwingen en voorzorgen**

Er zijn meldingen dat thiazidediuretica systemische lupus erythematoses verergeren of activeren.

Patiënten met zeldzame erfelijkheidsproblemen van galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of een malabsorptie van glucose-galactose mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Hydrochloorthiazide kan tot positieve resultaten in dopingtests leiden.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### **Mogelijke interacties die verband houden met zowel eprosartan als hydrochloorthiazide:**

#### ***Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen***

##### *Lithium:*

Reversibele stijgingen in lithiumconcentraties in serum en toxiciteit zijn gerapporteerd tijdens gelijktijdige toediening van lithium met angiotensineconverterende enzymremmers en in zeldzame gevallen met angiotensine II-receptorblokkers. Bovendien wordt de renale klaring van lithium door thiaziden verminderd en bijgevolg kan het risico van lithiumtoxiciteit verhoogd zijn. Daarom wordt het gecombineerde gebruik van Teveten Plus 600 mg/12,5 mg en lithium niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Als men het gecombineerde gebruik nodig acht, wordt een zorgvuldige controle van de lithiumspiegels in serum aanbevolen.

#### ***Gelijktijdig gebruik dat de nodige omzichtigheid vereist***

##### *Baclofen:*

Het antihypertensieve effect kan versterkt zijn.

##### *Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen:*

Net zoals met ACE-remmers kan gelijktijdig gebruik van angiotensine-II-receptorblokkers en NSAID's leiden tot een verhoogd risico op verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen, en een verhoging van het serumkaliumgehalte, met name bij patiënten met een bestaande verminderde nierfunctie. De combinatie dient met voorzichtigheid te worden toegediend, met name bij ouderen. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd worden en men moet in

overweging nemen om de nierfunctie te controleren na aanvang van een gelijktijdige behandeling evenals regelmatig na aanvang ervan. Het gelijktijdige gebruik van losartan met de NSAID indometacine leidde tot een verminderde werkzaamheid van de angiotensine-II-receptorblokker; een effect op de klasse kan niet worden uitgesloten.

### ***Gelijktijdig gebruik waarmee rekening moet worden gehouden***

#### *Amifostine:*

Het antihypertensieve effect kan versterkt zijn.

#### *Andere antihypertensiva:*

Het bloeddrukverlagende effect van Teveten Plus 600 mg/12,5 mg kan versterkt worden door het gelijktijdige gebruik van andere antihypertensiva.

#### *Alcohol, barbituraten, narcotica of antidepressiva:*

Orthostatische hypotensie kan versterkt zijn.

### **Mogelijke interacties die verband houden met eprosartan:**

#### ***Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen***

##### *Geneesmiddelen die een invloed hebben op kaliumspiegels:*

Op basis van ervaring met het gebruik van andere geneesmiddelen die een invloed hebben op het renine-angiotensine-systeem kan het gelijktijdige gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, zoutsubstituten die kalium bevatten of andere geneesmiddelen die de kaliumspiegels in serum kunnen verhogen (bv. heparine, geneesmiddelen die trimethoprim bevatten, ACE-remmers) tot verhoogde kaliumspiegels in serum leiden. Als men, in combinatie met Teveten Plus 600 mg/12,5 mg, geneesmiddelen moet voorschrijven die een invloed hebben op de kaliumspiegels moeten de kaliumspiegels in plasma worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

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).

### **Mogelijke interacties die verband houden met hydrochloorthiazide:**

#### ***Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen***

##### *Geneesmiddelen die een invloed hebben op kaliumspiegels:*

Het hypokaliëmische effect van hydrochloorthiazide kan versterkt worden door de gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen die verband houden met een kaliumverlies en hypokaliëmie (bv. andere kaliuretische diuretica, laxantia, corticosteroiden, ACTH, amfotericine, carbenoxolon, penicilline G natrium of salicylzuurderivaten). Een dergelijk gelijktijdig gebruik wordt derhalve niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

#### ***Gelijktijdig gebruik dat de nodige omzichtigheid vereist***

##### *Calciumzouten en vitamine D:*

Thiazidediuretica kunnen als gevolg van een verminderde excretie de calciumspiegels in serum verhogen. Als calciumsupplementen of geneesmiddelen die een effect hebben op de calciumspiegels (bijv. vitamine D-therapie) moeten worden voorgeschreven, moeten de

calciumspiegels in serum worden gecontroleerd en moet de calciumdosering dienovereenkomstig worden aangepast.

*Cholestyramine en colestipolharsen:*

In geval van anionenwisselaarharsen zoals cholestyramine of colestipol is de absorptie van hydrochloorthiazide verminderd.

De interactie kan echter beperkt worden door een gescheiden inname van hydrochloorthiazide en de harsen, waarbij hydrochloorthiazide minstens 4 uur vóór of 4-6 uur na de harsen wordt ingenomen.

*Digitalisglycosiden:*

Thiazide-geïnduceerde hypokaliëmie of hypomagnesiëmie kan digitalis-geïnduceerde hartritmestoornissen teweegbrengen.

*Geneesmiddelen waarop kaliumstoornissen in serum een invloed hebben:*

Een regelmatige controle van serumkalium en ECG wordt aanbevolen wanneer Teveten Plus HCT 600 mg/12,5 mg wordt toegediend met geneesmiddelen waarop kaliumstoornissen in serum een invloed hebben (bv. digitalisglycosiden en antiaritmica) en met de volgende geneesmiddelen die torsades de pointes (ventriculaire tachycardie) teweegbrengen (waaronder sommige antiaritmica), waarbij hypokaliëmie een risicofactor is voor torsades de pointes (ventriculaire tachycardie):

- Klasse Ia antiaritmica (bv. kinidine, hydrokinidine, disopyramide).
- Klasse III antiaritmica (bv. amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide).
- Sommige antipsychotica (bv. thioridazine, chloorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, cyamemazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozone, haloperidol, droperidol).
- Andere (bv. bepridil, cisapride, difemanil, erytromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, terfenadine, vincamine IV).

*Niet-depolariserende skeletspierrelaxantia (bv. tubocurarine):*

Het effect van niet-depolariserende skeletspierrelaxantia kan door hydrochloorthiazide versterkt zijn.

*Anticholinergica (bv. atropine, biperiden):*

Verhoging van de biologische beschikbaarheid van thiazidediuretica door een verminderde motiliteit van het maag-darmstelsel en verlengde maaglediging.

*Antidiabetica (orale middelen en insuline):*

De behandeling met een thiazide kan een invloed hebben op de glucosetolerantie. Mogelijk moet de dosering van het antidiabeticum worden aangepast (zie rubriek 4.4).

*Metformine:*

Metformine moet met de nodige omzichtigheid worden gebruikt als gevolg van het risico van lactaatacidose, veroorzaakt door het mogelijke functionele nierfalen als gevolg van hydrochloorthiazide.

*Bètablokkers en diazoxide:*

Het hyperglykemische effect van bètablokkers en diazoxide kan door thiaziden worden versterkt.

*Pressoraminen (bv. noradrenaline):*

Het effect van pressoraminen kan verminderd zijn.

*Geneesmiddelen die gebruikt worden om jicht te behandelen (probenecide, sulfinpyrazon en allopurinol):*

Mogelijk moet de dosering van uricosurica worden aangepast aangezien hydrochloorthiazide de urinezuurspiegel in serum kan doen stijgen. Mogelijk moet de dosering van probenecide of sulfinpyrazon worden verhoogd. De gelijktijdige toediening van een thiazide kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties voor allopurinol doen stijgen.

*Amantadine:*

Thiaziden kunnen het risico van bijwerkingen als gevolg van amantadine doen stijgen.

*Cytotoxica (bv. cyclofosfamide, methotrexaat):*

Thiaziden kunnen de renale excretie van cytotoxica doen dalen en hun myelosuppressieve effecten versterken.

*Tetracyclinen:*

De gelijktijdige toediening van tetracyclinen en thiaziden verhoogt het risico van een verhoogde ureumspiegel als gevolg van tetracyclinen. Deze interactie is waarschijnlijk niet van toepassing op doxycycline.

*Geneesmiddelen die de natriumspiegels in serum verlagen*

Het natriumverlagende effect van hydrochloorthiazide kan versterkt worden door de gelijktijdige toediening van geneesmiddelen zoals antidepressiva, antipsychotica, anti-epileptica, etc. Voorzichtigheid is geboden bij langdurige toediening van deze geneesmiddelen.

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

- **Zwangerschap :**

*Angiotensine II-receptorblokker*

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

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-II-receptorblokkers kan het risico vergelijkbaar zijn bij deze klasse van geneesmiddelen. Tenzij een voortzetting van de behandeling met angiotensine-II-receptorblokkers noodzakelijk wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, omgezet worden naar alternatieve anti-hypertensieve behandelingen met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap. Als zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met angiotensine-II-receptorblokkers onmiddellijk te worden gestopt, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie.

Het is bekend dat blootstelling aan angiotensine-II-receptorblokkers gedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydramnïe, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) (zie rubriek 5.3) kan induceren. Als blootstelling aan angiotensine-II-receptorblokkers vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Zuigelingen van wie de moeder angiotensine-II-receptorblokkers

hebben gebruikt dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

#### *Hydrochloorthiazide*

Er is weinig ervaring met hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, vooral tijdens het eerste trimester. Er zijn onvoldoende gegevens uit dieronderzoek. Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van het farmacologisch werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik ervan tijdens het tweede en derde trimester de foeto-placentale perfusie verstoren en foetale en neonatale effecten veroorzaken zoals icterus, verstoring van de elektrolytenbalans en trombocytopenie. Hydrochloorthiazide dient niet te worden gebruikt bij zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie omwille van het risico van verminderd plasmavolume en placentale hypoperfusie zonder een gunstig effect op het verloop van de ziekte. Hydrochloorthiazide dient niet te worden gebruikt bij essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen behalve in zeldzame gevallen wanneer er geen andere behandeling kan worden gebruikt.

- **Borstvoeding :**

Angiotensine-II-receptorblokkers :

Omdat geen informatie beschikbaar is over het gebruik van Teveten Plus 600 mg/12,5 mg in de periode dat borstvoeding wordt gegeven, wordt Teveten Plus 600 mg/12,5 mg niet aanbevolen en worden alternatieve behandelingen met beter bekende veiligheidsprofielen voor gebruik tijdens de borstvoeding verkozen, vooral wanneer borstvoeding wordt gegeven aan een pasgeborene of premature zuigeling.

Hydrochloorthiazide:

Hydrochloorthiazide wordt bij de mens in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Thiaziden in een hoge dosis, leidend tot intense diurese, kunnen de melkproductie remmen. Het gebruik van Teveten Plus 600 mg/12,5 mg in de periode dat borstvoeding wordt gegeven, wordt niet aanbevolen. Als Teveten Plus 600 mg/12,5 mg tijdens de borstvoeding wordt gebruikt, moeten de doses zo laag mogelijk worden gehouden.

- **Vruchtbaarheid :**

Er zijn geen klinische gegevens over vruchtbaarheid.

Niet-klinische gegevens over eprosartan toonden geen effecten op de vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen. Er is geen preklinische informatie beschikbaar over mogelijke effecten van hydrochloorthiazide op de vruchtbaarheid.

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

Het effect van Teveten Plus 600 mg/12,5 mg op het vermogen om een voertuig te besturen of machines te bedienen werd niet bestudeerd, maar op grond van zijn farmacodynamische eigenschappen is het hoogst onwaarschijnlijk dat Teveten Plus 600 mg/12,5 mg dit vermogen beïnvloedt. Bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines zou rekening gehouden moeten worden met het feit dat bij een behandeling tegen hypertensie occasioneel duizeligheid en vermoeidheid kunnen optreden.

## 4.8 Bijwerkingen

### a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen bij patiënten die werden behandeld met eprosartan + hydrochloorthiazide zijn hoofdpijn en niet-specifieke gastro-intestinale klachten die optreden bij respectievelijk ongeveer 11% en 8% van de patiënten (tegenover 14% en 8% met placebo).

### b. Samenvatting van bijwerkingen

Bijwerkingen die voorkwamen in placebogecontroleerde klinische studies of die gemeld werden in de wetenschappelijke literatuur worden in de tabel hieronder samengevat. Bij elke frequentie categorie worden de bijwerkingen opgesomd op basis van gegevens van eprosartan, de combinatie eprosartan + hydrochloorthiazide en ook alleen hydrochloorthiazide (zie de voetnoten bij de tabel).

#### BIJWERKINGEN GEMELD IN PLACEBOGECONTROLEERDE STUDIES EN WETENSCHAPPELIJKE LITERATUUR

Systeem/ orgaanklasse MedDRA	Ze er vaak ≥ 1/10	Vaak ≥ 1/100, < 1/10	Soms ≥ 1/1.000, < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Ze er zelden < 1/ 10.000	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloed- en lymfestelsela andoeningen			Leukopenie		Hemolyti sche anemie* <sup>1</sup>	Agranulocytose Aplastische anemie Trombocytopenie
Immuunsyste e maandoeninge n			Overgevoelighei d			Anafylactische reacties
Voedings- en stofwisse lingsstoorniss en		Hyperglykemi e	Hypokaliëmie Hyponatriëmie Hypocholesterolemie Hyperurikemie Jicht Hypercholesterolemie			Hypercalciëmie Hypomagnesiëmie Hypertriglyceridemie Anorexia
Psychische stoornissen			Depressie Angst Slapeloosheid Nervositeit Verstoord libido			Rusteloosheid
Zenuwstelsela andoeningen	Hoofdpijn <sup>2**</sup>	Duizeligheid Paresthesie				
Oogaandoenin gen						Acute myopie en secundair nauwehoekglaucoom* , choroïdale effusie <sup>4****</sup>
Evenwichtsorg aan- en ooraandoenin gen			Vertigo <sup>2**</sup>			
Bloedvataand oeningen		Hypotensie (bv. orthostatisch)				Vasculitis
Ademhalings stelselaandoe ningen		Rinitis		Longoedee m <sup>1*</sup> Pneumoniti s <sup>1*</sup>	Acute respirato ry distress syn-	

Systeem/ orgaanklasse MedDRA	Zeer vaak ≥ 1/10	Vaak ≥ 1/100, < 1/10	Soms ≥ 1/1.000, < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Zeer zelden < 1/ 10.000	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
					droom (ARDS) <sup>5</sup>	
Maagdarmstel selaandoening en		Niet- specifieke gastro- intestinale klachten (bv. nausea, diarree, braken)	Constipatie <sup>2**</sup>	Pancreatitis <sup>*1</sup>		
Lever- en galaandoening en						Geelzucht (intrahepatische cholestatische geelzucht)
Huid- en onderhuidaan doeningen		Allergische huidreacties (bv. jeuk, pruritus)	Angio-oedeem			Toxische epidermale necrolyse Lichtgevoeligheid Cutane lupus erythematodes
Skeletspierstel sel- en bindweefselaa ndoeningen			Spierspasmen <sup>2*</sup>			Systemische lupus erythematodes Artralgie
Nier- en urinegewaand oeningen						Interstitiële nefritis Nierfalen/ nierfunctiestoornis bij risicopatiënten (bv. nierarteriestenose).
Voortplantings -stelsel- en borst- aandoeningen			Seksuele disfunctie			
Algemene aandoeningen en toedienings- plaatsstoorn issen		Asthenie	Pyrexie			
Neoplasmata, benigne, maligne en niet- gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)						Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarci- noom) <sup>3***</sup>

<sup>1\*</sup> Frequentie gebaseerd op gegevens van de wetenschappelijke literatuur over hydrochloorthiazide

<sup>2\*\*</sup> Kwam niet vaker voor dan bij placebo

<sup>3\*\*\*</sup> Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen (zie ook rubriek 4.4 en 5.1).

<sup>4\*\*\*\*</sup> Er zijn gevallen van choroïdale effusie met gezichtsvelddefect gemeld na het gebruik van thiazide en thiazide-achtige diuretica.

<sup>5</sup> Zie rubriek 4.4

### c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen:

Er zijn gevallen van intestinaal angio-oedeem gemeld na het gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten (zie rubriek 4.4).

### 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

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

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

Afdeling Vigilantie:

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

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

#### **4.9 Overdosering**

Men beschikt slechts over beperkte gegevens van overdosering bij de mens. Er zijn afzonderlijke meldingen van postmarketing ervaring waarbij doses tot 12.000 mg eprosartan werd ingenomen. Hoewel de meeste patiënten geen symptomen meldden, moet worden opgemerkt dat bij één patiënt circulatorie collaps voorkwam na inname van 12.000 mg eprosartan. De patiënt herstelde volledig. Voor eprosartan + hydrochloorthiazide was de maximale dosis die werd ingenomen 3.600 mg eprosartan/75 mg hydrochloorthiazide. Het werd gemeld bij een geval van een zelfmoordpoging. De meest waarschijnlijke manifestatie van overdosering is hypotensie.

Andere symptomen kunnen veroorzaakt worden door de dehydratatie en de electrolytische depletie (hypokaliëmie, hypochloremie, hyponatremie) en manifesteren zich voornamelijk als nausea en slapeloosheid. Een symptomatische en ondersteunende behandeling moet gestart worden.

Eprosartan kan niet door hemodialyse verwijderd worden. De graad van verwijdering van hydrochloorthiazide door hemodialyse werd niet bepaald.

## **5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: eprosartan met diuretica; ATC-code: C09DA02.

#### Eprosartan

Eprosartan is een niet peptide, oraal actieve non-bifenyl non-tetrazol angiotensine-II-receptorantagonist die zich selectief aan de AT<sub>1</sub>-receptor bindt.

Angiotensine II speelt een belangrijke rol in de fysiopathologie van de hypertensie.

Het is het belangrijkste actieve hormoon van het renine-angiotensine-aldosteron systeem en een krachtige vasoconstrictor.

Bij de mens antagoniseert eprosartan het effect van angiotensine II op de arteriële bloeddruk, de nierdoorbloeding en de aldosteronsecretie. De bloeddruk kan onder controle worden gehouden gedurende 24 uur zonder orthostatische hypotensie na de eerste dosis en zonder reflextachycardie. Het stopzetten van een behandeling met eprosartan veroorzaakt geen reboundeffect met een snelle stijging van de arteriële bloeddruk.

Eprosartan komt niet tussen in de renale autoregulatiemechanismen. Bij de gezonde volwassen mens werd aangetoond dat eprosartan de renale plasmaflux matig verhoogt.

Eprosartan potentialiseert de effecten van bradykinine (door middel van ACE) niet vb. de hoest.

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.

### Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide is een welgekend thiazidediureticum. De thiaziden beïnvloeden de reabsorptiemechanismen van elektrolyten ter hoogte van de niertubuli, wat een verhoging van de vocht-, natrium- en chloorexcretie teweegbrengt. De diuretische werking van hydrochloorthiazide vermindert het plasmavolume, verhoogt de plasmarenineactiviteit, verhoogt de aldosteronsecretie met als gevolg een verhoging van urinair kalium- en bicarbonaatverlies en een verlaging van het serumkalium. Het antihypertensief effect van hydrochloorthiazide is te wijten aan een mechanisme waarbij de diuretische werking en de directe vasculaire werking (reductie van vasculaire weerstand) samen een rol spelen.

Niet-melanome huidkanker : op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen. Eén onderzoek omvatte een populatie die bestond uit 71.533 gevallen van BCC en 8.629 gevallen van SCC die werden gekoppeld aan respectievelijk 1.430.833 en 172.462 populatiecontroles. Een hoog gebruik van HCTZ ( $\geq 50.000$  mg cumulatief) werd in verband gebracht met een aangepaste AR van 1,29 (95 % BI : 1,23-1,35) voor BCC en 3,98 (95 % BI : 3,68-4,31) voor SCC. Er werd voor zowel BCC als SCC een duidelijk cumulatief dosisafhankelijk verband waargenomen. Een ander onderzoek wees op een mogelijk verband tussen lipkanker (SCC) en blootstelling aan HCTZ : 633 gevallen van lipkanker werden gekoppeld aan 63.067 populatiecontroles met behulp van een risicogestuurde bemonsteringsstrategie. Er werd een cumulatief dosisafhankelijk verband aangetoond met een aangepaste AR van 2,1 (95 % BI : 1,7-2,6) stijgend tot AR 3,9 (3,0-4,9) voor

hoog gebruik (~ 25.000 mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis (~ 100.000 mg) (zie ook rubriek 4.4).

#### Teveten Plus 600 mg/12,5 mg

In een placebo gecontroleerde klinische studie van acht weken bij 473 patiënten met essentiële hypertensie werd aangetoond dat de combinatie van 600 mg eprosartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide goed verdragen wordt en doeltreffend is. Teveten Plus 600 mg/12,5 mg verminderde klinisch significant de systolische en diastolische arteriële druk en bleek significant superieur dan zijn twee individueel gebruikte bestanddelen en een placebo, ondanks een hoge placebo respons ( $p=0,08$  ter vergelijking van eprosartan alleen en placebo). De tolerantie van de combinatie eprosartan/hydrochloorthiazide 600/12,5 mg was equivalent aan eprosartan en een placebo.

Tijdens een andere klinische studie kregen patiënten met een diastolische arteriële druk tussen 98 en 114 mmHg waarbij een behandeling gedurende 3 weken met enkel eprosartan 600 mg onvoldoende bleek, ofwel een combinatie eprosartan/hydrochloorthiazide 600/12,5 mg ofwel 600 mg eprosartan gedurende acht weken toegediend. De combinatie heeft een statistisch significante supplementaire reductie van de systolische en diastolische arteriële druk gegeven bij patiënten die niet meer voldoende op eprosartan-monotherapie reageerden. De tolerantie was even goed voor de combinatie als voor de monotherapie.

De beschikbare gegevens voor patiënten ouder dan 80 jaar zijn beperkt.

Het effect van de combinatie eprosartan en hydrochloorthiazide op de morbiditeit en de mortaliteit werden niet bestudeerd. De epidemiologische studies hebben aangetoond dat een behandeling met hydrochloorthiazide op lange termijn het risico van cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit verlaagt.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Eprosartan:

De absolute biologische beschikbaarheid na orale toediening van eprosartan is ongeveer 13%. De plasmapijkconcentratie van eprosartan wordt bereikt 1 à 2 uur na een dosis nuchter toegediend. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van eprosartan bedraagt normaal 5 tot 9 uur. Een matige accumulatie (14%) werd waargenomen bij chronisch gebruik van eprosartan. De inname van eprosartan met voedsel vertraagt de absorptie maar vermindert de biologische beschikbaarheid niet. Bij een dosis variërend tussen 100 en 800 mg is er een iets lagere dosis-proportionele toename van blootstelling aan eprosartan, hoogst waarschijnlijk als gevolg van de fysicochemische eigenschappen van het geneesmiddel.

De plasma-eiwitbinding van eprosartan bedraagt 98% en wordt niet beïnvloed door geslacht, leeftijd, een leverdysfunctie of een lichte tot matige nierinsufficiëntie. De plasma-eiwitbinding daalt bij een klein aantal patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie.

Het distributievolume van eprosartan bedraagt ongeveer 13 liter. De totale plasmaklaring is ongeveer 130 ml/min. Na orale toediening van met [ $^{14}\text{C}$ ] gemerkt eprosartan werd ongeveer 90% van de radioactiviteit teruggevonden in de faeces. Ongeveer 7% werd geëxcreteerd in de urine, waarvan 80% in de vorm van eprosartan. De AUC- en de  $C_{\text{max}}$ -waarden van eprosartan zijn hoger bij bejaarden (gemiddeld met twee vermenigvuldigen) maar een aanpassing van de posologie is niet nodig.

De AUC-waarden van eprosartan (maar niet de  $C_{max}$ ) stijgen gemiddeld 40% bij patiënten met leverinsufficiëntie maar de posologie hoeft niet aangepast te worden.

In vergelijking met personen met een normale nierfunctie liggen de gemiddelde AUC- en  $C_{max}$ -waarden ongeveer 30% hoger bij patiënten met een matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-59 ml/min.), ongeveer 50% hoger bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 5-29 ml/min.). Er is farmacokinetisch geen verschil tussen man en vrouw.

In vitro werd aangetoond dat eprosartan de isoenzymen van het humaan cytochroom P450 CYP1A, 2A6, 2C9/8, 2C19, 2D6, 2E en 3A niet remmen.

### Hydrochloorthiazide

Na orale toediening wordt hydrochloorthiazide relatief snel geresorbeerd. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 5-15 uur indien nuchter toegediend.

Hydrochloorthiazide wordt niet gemetaboliseerd en wordt snel door de nieren uitgescheiden. Ten minste 61 % van een orale dosis wordt in ongewijzigde vorm binnen de 24 uur uitgescheiden.

Hydrochloorthiazide dringt door de placentabarrière maar niet door de bloed-hersenbarrière en wordt in de moedermelk uitgescheiden.

### Teveten Plus 600 mg/12,5 mg

De gelijktijdige toediening van eprosartan en hydrochloorthiazide heeft geen significant klinisch effect op de farmacokinetiek van beide actieve bestanddelen. De biologische beschikbaarheid van eprosartan en van hydrochloorthiazide wordt niet door voeding beïnvloed maar de absorptie wordt vertraagd. De plasmapijkconcentratie wordt bereikt na 4 uur voor eprosartan en na 3 uur voor hydrochloorthiazide.

## **5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

De potentiële toxiciteit van de combinatie eprosartan/hydrochloorthiazide na orale toediening werd bij muizen en honden bestudeerd in het kader van studies met een duur tot drie maanden. Er zijn geen duidelijke resultaten om het gebruik van therapeutische doses bij de mens uit te sluiten.

Het doelorgaan op toxicologisch vlak was de nier. De combinatie eprosartan/hydrochloorthiazide veroorzaakt wijzigingen van de nierfunctie (verhoging van de ureum- en creatinineserumconcentratie). Bovendien wordt een degeneratie en een tubulaire regeneratie ter hoogte van de nieren geïnduceerd door hogere doses bij muizen en honden. Dit is waarschijnlijk te wijten aan de renale hemodynamische wijzigingen (verlaging van de nierperfusie volgend op de hypotensie die een tubulaire hypoxie samen met degeneratie van de tubulaire cellen teweegbrengt).

Bovendien veroorzaakt de combinatie een hyperplasie van de juxtaglomerulaire cellen, een daling van de bloedparameters met betrekking tot de rode bloedcellen en een gewichtsdaling van het hart. Deze effecten blijken het gevolg van de farmacologische effecten van hoge doses eprosartan en worden meestal ook met de ACE-inhibitoren waargenomen. Het belang van deze waarnemingen voor het gebruik van therapeutische doses van de combinatie eprosartan/hydrochloorthiazide bij de mens is niet gekend.

De waarnemingen van *in vitro*- en *in vivo*-studies met eprosartan en hydrochloorthiazide als monotherapie of in combinatie hebben geen enkel significant genotoxisch potentieel aangetoond.

Er werd geen carcinogeniciteitsstudie uitgevoerd met de combinatie eprosartan/hydrochloorthiazide. Geen enkele carcinogeniciteit werd waargenomen bij ratten en muizen die gedurende twee jaar eprosartan kregen aan doses die respectievelijk 600 mg of 2000 mg/kg per dag konden bedragen.

Bij de drachtige konijnen werd aangetoond dat eprosartan bij een dosis van 10 mg/kg per dag enkel aan het einde van de dracht een sterfte van de moeder en van de foetus veroorzaakt.

Hydrochloorthiazide verhoogde de moederlijke en embryofoetale toxiciteit van eprosartan niet. De oraal toegediende combinatie eprosartan/hydrochloorthiazide met doses die 3mg eprosartan plus 1 mg hydrochloorthiazide per kg en per dag kunnen bereiken heeft noch toxische effecten bij de moeders, noch schadelijke effecten op de foetale ontwikkeling veroorzaakt.

## **6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1. Lijst van hulpstoffen**

Kern van de tablet :  
lactosemonohydraat  
microkristallijn cellulose  
voorgegelatineerd zetmeel (van maïs)  
crospovidone  
magnesiumstearaat  
gezuiverd water

Filmomhulling :  
polyvinylalcohol  
talk  
titaandioxide (E171)  
macrogol 3350  
geel ijzeroxide (E172)  
zwart ijzeroxide (E172)

### **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**

PVC wit/PCTFE/Al of PVC wit/PVDC/Al blisterverpakkingen

Dozen met blisterverpakkingen van 28 filmomhulde tabletten  
56 filmomhulde tabletten  
98 filmomhulde tabletten

280 (10 x 28) filmomhulde tabletten  
Staal: 14 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

**6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

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

Viatrix Healthcare  
Terhulpesteenweg 6A  
B - 1560 Hoeilaart

**8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BE269001

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

- A. Datum van eerste verlening van de vergunning: 08.11.2004
- B. Datum van laatste hernieuwing: 19.01.2007.

**10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

01/2025

Datum van goedkeuring van de tekst : 02/2025.