

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Coversyl Plus arg 10 mg/2,5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een filmomhulde tablet bevat 6,79 mg perindopril, overeenkomend met 10 mg perindopril arginine en 2,5 mg indapamide.

Hulpstof met bekend effect: lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte, ronde, filmomhulde tablet, met een doorsnede van 8mm en een bolling met een straal van 11 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Coversyl Plus arg 10 mg/2,5 mg is geïndiceerd voor de behandeling van essentiële hypertensie, bij patiënten die al onder behandeling zijn met perindopril en indapamide gelijktijdig gegeven in dezelfde dosering.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Eén Coversyl Plus arg 10 mg/2,5 mg tablet per dag als enkelvoudige dosis, bij voorkeur 's morgens en voor een maaltijd in te nemen.

Speciale populaties

Ouderen (zie rubriek 4.4)

Bij ouderen moet het plasma creatinine aangepast worden aan leeftijd, gewicht en geslacht. Oudere patiënten kunnen behandeld worden als de nierfunctie normaal is en nadat de bloeddrukrespons gecontroleerd is.

Nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4)

Bij ernstige en matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 60 ml/min) is de behandeling gecontraïndiceerd.

De gebruikelijke medische follow-up moet regelmatige controle van creatinine en kalium omvatten.

Leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2)

Bij een ernstige leverinsufficiëntie is de behandeling gecontraïndiceerd.

Bij patiënten met een matige leverinsufficiëntie is geen dosisaanpassing vereist.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Coversyl Plus arg 10 mg/2,5 mg bij kinderen en jongeren zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Coversyl Plus arg 10 mg/2,5 mg mag niet bij kinderen en jongeren worden gebruikt.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Met betrekking tot perindopril:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor andere ACE-remmers
- Een voorgeschiedenis van angio-oedeem (Quincke-oedeem) na eerdere behandeling met een ACE-remmer (zie rubriek 4.4)
- Erfelijk/idiopatisch angio-oedeem
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6).
- Het gelijktijdig gebruik van Coversyl Plus arg 10 mg/2,5 mg met aliskiren-bevattende geneesmiddelen bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1)
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan therapie. Coversyl Plus arg 10 mg/2,5 mg mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden ingesteld (zie rubrieken 4.4 en 4.5);
- Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken (zie rubriek 4.5);
- Aanzienlijke bilaterale arteria renalis stenose of stenose van de arterie naar één enkele functionerende nier (zie rubriek 4.4).

Met betrekking tot met indapamide:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor andere sulfonamiden
- Ernstige en matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 60 ml/min)
- Hepatische encefalopathie
- Ernstige leverfunctie afgenomen
- Hypokaliëmie

Met betrekking tot Coversyl Plus arg 10 mg/2,5 mg :

- Overgevoeligheid voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen

Omdat er onvoldoende therapeutische ervaring is dient Coversyl Plus arg 10 mg/2,5 mg niet gebruikt te worden bij:

- Dialysepatiënten,
- Patiënten met onbehandeld gedecompenseerd hartfalen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere waarschuwingen

Vaak voorkomend bij perindopril en indapamide

Lithium

De combinatie van lithium met de combinatie van perindopril en indapamide wordt gewoonlijk niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Met betrekking tot perindopril

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 het 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 toezicht 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.

Kaliumsparende geneesmiddelen, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers

De combinatie van perindopril en kaliumsparende geneesmiddelen, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers wordt gewoonlijk niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Neutropenie/agranulocytose/trombocytopenie/anemie

Neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie zijn gemeld bij patiënten die ACE-remmers ingenomen hadden. Bij patiënten met een normale nierfunctie en geen andere gecompliceerde factoren, komt neutropenia zelden voor. Perindopril moet met uiterste voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een collageen vasculaire ziekte, immunosuppressieve behandeling, behandeling met allopurinol of procainamide, of een combinatie van deze gecompliceerde factoren, met name als er sprake is van een reeds bestaande verminderde nierfunctie. Bij sommige van deze patiënten ontwikkelden zich ernstige infecties bij welke in enkele gevallen een intensieve antibiotica behandeling niet aansloeg. Als perindopril bij dergelijke patiënten gebruikt is, wordt geadviseerd om periodiek de hoeveelheid witte bloedlichaampjes te controleren en patiënten moet opgedragen worden om enig teken van infectie (bijv. zere keel, koorts) te melden (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Renovasculaire hypertensie

Er is een verhoogd risico van hypotensie en renale insufficiëntie wanneer patiënten met bilaterale arteria renalis stenose of stenose van de arterie naar één enkele functionerende nier worden behandeld met ACE-remmers (zie rubriek 4.3). Behandeling met diuretica kan een bijdragende factor zijn. Er kan verlies van de nierfunctie optreden met slechts kleine veranderingen in het serumcreatinine, zelfs bij patiënten met unilaterale arteria renalis stenose.

Hypersensitiviteit/angioneurotisch oedeem

In zeldzame gevallen is angioneurotisch oedeem van het gezicht, de ledematen, lippen, tong, glottis en/of larynx beschreven bij patiënten die met ACE-remmers behandeld werden, inclusief perindopril (zie rubriek 4.8). Dit kan gebeuren op elk moment gedurende de behandeling. In dergelijke gevallen moet de behandeling met perindopril onmiddellijk worden gestaakt en moet de patiënt grondig worden gecontroleerd om er zeker van te zijn dat symptomen geheel verdwenen zijn, alvorens de patiënt te laten gaan. In die gevallen waarin de zwelling beperkt bleef tot het gezicht en de lippen loste de aandoening zich in het algemeen op zonder behandeling, alhoewel antihistaminica bruikbaar waren bij het doen verdwijnen van de symptomen.

Angioneurotisch oedeem samen met larynxoedeem kan dodelijk zijn. Indien er sprake is van zwelling van de tong, glottis of larynx, met als waarschijnlijk gevolg verstopping van de luchtweg, moet een gepaste behandeling onmiddellijk toegediend worden, wat kan zijn een subcutaan epinephrine oplossing 1:1000 (0.3 ml to 0.5 ml) en/of moeten maatregelen genomen worden om zeker te zijn van een open luchtweg.

Er is melding gemaakt dat patiënten van het negroïde ras die ACE-remmers gebruiken een grotere kans op het krijgen van angio-oedeem hebben dan niet-negroïde patiënten.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem niet gerelateerd aan een behandeling met ACE-remmers zullen een verhoogd risico op het krijgen van angio-oedeem hebben als zij ACE-remmers gebruiken (zie rubriek 4.3).

Intestinaal angio-oedeem is zeer zelden gemeld bij patiënten behandeld met ACE-remmers. Deze patiënten kregen abdominale pijn (met of zonder misselijkheid en braken); in sommige gevallen was er niet sprake van voorafgaand angio-oedeem in het gezicht en was het C-1 esterase peil normaal. Angio-oedeem is gediagnosticeerd door methodes met abdominale CT-scan, of een echo of tijdens een operatie en de symptomen verdwenen na het staken met de behandeling met ACE-remmers. Intestinaal angio-oedeem moet opgenomen worden in de differentiaal diagnose bij patiënten die ACE-remmers gebruiken en die abdominale pijn vertonen.

De combinatie van perindopril met sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd wegens het verhoogde risico van angio-oedeem (zie rubriek 4.3). Behandeling met sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na het innemen van de laatste dosis perindopril worden ingesteld. Als de behandeling met sacubitril/valsartan wordt gestopt, mag er niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan met de behandeling met perindopril worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.5). Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met NEP-remmers (bijv. racecadotril), mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en gliptinen (bijv. linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) kan leiden tot een verhoogd risico op angio-oedeem (bijv. zwelling van de luchtwegen of tong, met of zonder ademhalingsstoornis) (zie rubriek 4.5). Voorzorg is geboden bij het instellen van racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en gliptinen (bijv. linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) bij een patiënt die al een ACE-remmer gebruikt.

Anafylactoïde reacties tijdens desensitisatie

Er zijn geïsoleerde meldingen van patiënten die bij gebruik van ACE-remmers en een gelijktijdige desensitisatiebehandeling met antigif tegen Hymenoptera (bijen, wespen) aanhoudende levensbedreigende anafylactoïde reacties doormaakten. ACE-remmers dienen met voorzichtigheid gebruikt te worden bij allergische patiënten die een desensitisatiebehandeling ondergaan, en vermeden te worden bij patiënten die immunotherapie met gifstoffen ondergaan. Deze reacties kunnen echter voorkomen worden door tijdelijke stopzetting, minstens 24 uur van te voren, van de behandeling van ACE-remmers bij patiënten die zowel ACE-remmers als desensibilisatie nodig hebben.

Anafylactoïde reacties tijdens LDL-afereze

Zelden hebben patiënten die ACE-remmers gebruikten gedurende een low density lipoproteïne (LDL)-afereze met dextraansulfaat levensbedreigende anafylactoïde reacties ondervonden. Deze reacties werden vermeden door tijdelijke stopzetting van de behandeling met ACE-remmers vòòr iedere afereze.

Hemodialysepatiënten

Er is melding gemaakt van anafylactische reacties bij patiënten die tegelijkertijd behandeld werden met een ACE-remmer en dialyse met high-flux membranen (bijv. AN 69®). Bij deze patiënten moet er overwogen worden een ander type dialyse membraan te gebruiken of een ander soort antihypertensie middel.

Primair aldosteronisme

Patiënten met primair hyperaldosteronisme zullen in het algemeen niet reageren op antihypertensiva die werken door remming van het renine-angiotensinesysteem. Daarom wordt het gebruik van dit product niet aanbevolen.

Zwangerschap

Gedurende zwangerschap moet er niet begonnen worden met perindopril. Tenzij continuering van ACE-remmer behandeling essentieel wordt bevonden moeten patiënten die een zwangerschap plannen overgaan op een andere anti-hypertensie behandeling welke een vastgesteld veilig profiel heeft voor gebruik tijdens zwangerschap. Indien zwangerschap wordt gediagnosticeerd moet de behandeling met perindopril onmiddellijk gestaakt worden en indien van toepassing, moet er gestart worden met een andere therapie (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Met betrekking tot indapamide

Hepatische encefalopathie

Bij een verminderde leverfunctie kunnen thiazide en daaraan verwante diuretica, met name in geval van verstoorde elektrolytenbalans, hepatische encefalopathie veroorzaken, die zich verder kan ontwikkelen tot hepatisch coma. In dat geval dient toediening van het diureticum onmiddellijk te worden gestaakt.

Fotosensitiviteit

Er is melding gemaakt van gevallen van fotosensitiviteitsreacties met thiazides en gerelateerde thiazides diuretica (zie rubriek 4.8). Als er een fotosensitiviteitsreactie optreedt tijdens de behandeling is het aan te raden de behandeling te staken. Als het noodzakelijk geacht wordt het diureticum op nieuw toe te dienen, dan is het aan raden om de aan de zon of kunstmatige UVA blootgestelde delen te beschermen.

Voorzorgen bij gebruik

Voor zowel perindopril als indapamide

Nierinsufficiëntie

Bij matige en ernstige niernsufficiëntie (creatinineklaring < 60 ml/min) is de behandeling gecontraïndiceerd. Bij bepaalde hypertensiepatiënten zonder bestaande duidelijke nierlaesies, bij wie functionele renale insufficiëntie wordt geconstateerd op basis van bloedtesten, moet de behandeling worden gestaakt; de behandeling kan eventueel worden hervat met een lagere dosis of met slechts een van de werkzame bestanddelen. Bij deze patiënten dienen als normale medische routine de kalium- en creatininewaarden regelmatig te worden gecontroleerd, twee weken na het begin van de behandeling en daarna eens per 2 maanden wanneer de therapeutische instelling stabiel is. Nierfalen is vooral gemeld bij patiënten met ernstig hartfalen of een onderliggend nierfalen, inclusief nierarteriostenose. Het geneesmiddel wordt gewoonlijk niet aanbevolen in geval van een bilaterale arteria renalis stenose of wanneer slechts één nier functioneert.

Hypotensie en water- en elektrolytendepletie

Er is kans op plotselinge bloeddrukdaling als er reeds natriumdepletie bestaat (met name bij mensen met nierarteriostenose). Er moet daarom stelselmatig worden gecontroleerd op klinische verschijnselen van water- en elektrolytendepletie, die kunnen optreden na een periode van diarree of braken. Bij zulke patiënten moeten de plasma-elektrolyten regelmatig worden gecontroleerd.

Bij ernstige hypotensie kan het nodig zijn een intraveneuze infusie met een isotone fysiologische zoutoplossing te geven.

Bij hypotensie van voorbijgaande aard is voortzetting van de behandeling niet gecontraïndiceerd. Nadat bloedvolume en bloeddruk weer op een aanvaardbaar niveau zijn gebracht kan de behandeling worden hervat met een lagere dosis, of met slechts een van de werkzame bestanddelen.

Kaliumspiegels

De combinatie van perindopril en indapamide sluit het ontstaan van hypokaliëmie, met name bij diabetespatiënten of patiënten met nierfalen, niet uit. Zoals bij elk antihypertensivum in combinatie met een diureticum moet de plasmakaliumspiegel regelmatig worden gecontroleerd.

Hulpstoffen

Coversyl Plus arg 10 mg/2,5 mg mag niet worden toegediend aan patiënten met de zeldzame erfelijke galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie.

Natriumgehalte

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Met betrekking tot perindopril

Hoest

Bij gebruik van ACE-remmers is een droge hoest beschreven. Kenmerkend voor deze hoest is de hardnekkigheid, en het verdwijnen ervan na staken van de behandeling. Als deze klacht zich voordoet moet met een iatrogene etiologie rekening worden gehouden. Als het gebruik van een ACE-remmer toch de voorkeur heeft, kan wellicht voortzetting van de behandeling worden overwogen.

Pediatische patiënten

De werkzaamheid en tolerantie van perindopril bij kinderen en jongeren, afzonderlijk of in combinaties, zijn niet vastgesteld.

Kans op arteriële hypotensie en/of nierinsufficiëntie (in geval van hartinsufficiëntie, water- en elektrolytendepletie, enz.)

Bij patiënten die aanvankelijk een lage bloeddruk hadden, patiënten met nierarteriestenose, congestief hartfalen of cirrose met oedeem en ascites is soms een aanzienlijke stimulatie van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem waargenomen, vooral tijdens sterke depletie van water en elektrolyten (streng natriumbepert dieet of langdurige behandeling met diuretica).

Wanneer dit systeem door een ACE-remmer wordt geblokkeerd, kan zich, vooral bij de eerste toediening en tijdens de eerste twee weken van de behandeling, een plotselinge bloeddrukdaling en/of stijging van de plasmacreatininespiegels voordoen, wat wijst op een functionele nierinsufficiëntie. Soms ontstaat dit plotseling, hoewel het echter zelden voorkomt, en de tijd tot manifestatie van deze afwijking varieert sterk.

In dergelijke gevallen moet de behandeling met een lagere dosis worden begonnen en langzaam worden opgebouwd.

Ouderen

Voor aanvang van de behandeling moeten de nierfunctie en de kaliumspiegel worden gecontroleerd. Vervolgens wordt de aanvangsdosis aangepast aan de respons van de bloeddruk, vooral in geval van water- en elektrolytendepletie, om plotselinge hypotensie te voorkomen.

Atherosclerose

Bij alle patiënten bestaat kans op hypotensie, maar men dient bijzonder voorzichtig te zijn bij patiënten met een ischemische hartziekte of een insufficiënte hersendoorbloeding, en dient de behandeling met een lage dosis te starten.

Renovasculaire hypertensie

De behandeling voor renovasculaire hypertensie is revascularisatie. Desondanks kunnen patiënten met renovasculaire hypertensie die wachten op een corrigerende operatie of bij wie een operatie niet mogelijk is, baat hebben bij ACE-remmers. Behandeling met Coversyl Plus arg 10 mg/2,5 mg is niet geschikt voor patiënten met een bekende of vermoede arteria renalis stenose omdat de behandeling in een ziekenhuis gestart moet worden met een lagere dosis dan die van Coversyl Plus arg 10 mg/2,5 mg.

Hartfalen/ernstige hartinsufficiëntie

Voor patiënten met ernstige hartinsufficiëntie (klasse IV) is behandeling met Coversyl Plus arg 10 mg/2,5 mg niet geschikt, omdat de behandeling onder medisch toezicht moet worden begonnen met een lagere aanvangsdosering. Een behandeling met bètablokkers bij hypertensiepatiënten met coronairinsufficiëntie moet niet worden gestopt: de ACE-remmer moet aan de bètablokkerbehandeling worden toegevoegd.

Diabetespatiënten

Bij patiënten met insulineafhankelijke diabetes mellitus (spontane neiging tot verhoogde kaliumspiegels) moet de behandeling met Coversyl Plus arg 10 mg/2,5 mg onder medisch toezicht worden begonnen met een lagere aanvangsdosis. De bloedglucosespiegel moet nauwkeurig gecontroleerd worden bij diabetespatiënten die al eerder behandeld zijn met orale

antidiabetesmedicijnen of insuline, met name gedurende de eerste maand van behandeling met een ACE-remmer (zie rubriek 4.5).

Ethnische verschillen

Zoals ook bij andere ACE-remmers is perindopril blijkbaar minder effectief in het verlagen van de bloeddruk bij mensen van het zwarte ras dan bij blanken, mogelijk door een hogere prevalentie van een lage renine status bij mensen van het zwarte ras met een hoge bloeddruk.

Chirurgische ingrepen/anesthesie

ACE-remmers kunnen hypotensie veroorzaken tijdens anesthesie, vooral wanneer het gebruikte anestheticum ook een hypotensief effect heeft. Daarom wordt aangeraden om, indien mogelijk, behandeling met een langwerkende ACE-remmer als perindopril een dag voor de ingreep te stoppen.

Aorta- of mitralisklepstenose/hypertrofe cardiomyopathie

Voorzichtigheid met ACE-remmers is geboden bij patiënten met een obstructie in de bloedafvoer uit de linker ventrikel.

Leverfalen

In zeldzame gevallen zijn ACE-remmers in verband gebracht met een syndroom dat begint met cholestatische geelzucht en overgaat in fulminante hepatische necrose en (soms) overlijden. Het mechanisme van dit syndroom is onbekend. Patiënten die ACE-remmers gebruiken en geelzucht of een duidelijke verhoging van de leverenzymen ontwikkelen dienen te stoppen met de ACE-remmers en de geëigende medische follow-up te krijgen (zie rubriek 4.8).

Hyperkaliëmie

Bij sommige patiënten die met ACE-remmers behandeld werden, inclusief perindopril, is een verhoogd serumkalium waargenomen. ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken omdat ze de afgifte van aldosteron remmen. Het effect is doorgaans niet significant bij patiënten met een normale nierfunctie. Risicofactoren voor op het krijgen van hyperkaliëmie zijn o.a. verslechtering van de nierfunctie, leeftijd (> 70 jaar), diabetes mellitus, tussentijdse events, met name dehydratie, acute cardiale decompensatie, metabolische acidose en gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, eplerenon, triamteren, amiloride...), kaliumsupplementen of kaliumhoudende zoutvervangers, of patiënten die andere medicijnen gebruiken die in verband worden gebracht met een verhoogd serumkalium (bijv. heparines, cotrimoxazol, ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol, andere ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten, acetylsalicylzuur ≥ 3 g/dag, COX-2-remmers en niet-selectieve NSAID's, immunosuppressiva zoals ciclosporine of tacrolimus, trimethoprim) en met name aldosteron-antagonisten of angiotensinereceptorblokkers. Het gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica of kaliumhoudende zoutvervangers kan leiden tot een significante verhoging van het serumkaliumspiegel met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Hyperkaliëmie kan ernstige, soms dodelijke arrhytmie veroorzaken. Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers dienen voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten die ACE-remmers gebruiken, en de serumkaliumspiegel en nierfunctie dienen gecontroleerd te worden. Als gelijktijdig gebruik van bovengenoemde geneesmiddelen noodzakelijk wordt geacht moet er voorzichtigheid geboden worden en regelmatige controle van de serumkaliumspiegel plaatsvinden (zie rubriek 4.5).

Met betrekking tot indapamide

Water- en elektrolytenbalans

Natriumspiegels

Deze parameter moet vóór het begin van de behandeling worden bepaald en vervolgens regelmatig worden gecontroleerd. De daling van het natriumgehalte kan aanvankelijk asymptomatisch zijn en moet daarom regelmatig worden gecontroleerd. Bij ouderen en bij patiënten met levercirrose moet vaker worden gecontroleerd (zie rubrieken 4.8 en 4.9). Alle behandelingen met diuretica kunnen een verlaging van de natriumspiegels veroorzaken, soms met ernstige gevolgen. Hyponatriëmie met hypovolemie kan uitdroging en orthostatische hypotensie veroorzaken. Gelijktijdig verlies van

chloride-ionen kan leiden tot secundaire compenserende metabole alkalose; de incidentie en mate van dit effect zijn gering.

Kaliumspiegels

Bij gebruik van thiaziden en thiazide verwante diuretica is kaliumdepletie met hypokaliëmie een groot risico. Hypokaliëmie kan spierstoornissen veroorzaken. Er zijn gevallen van rhabdomyolyse gemeld, met name in verband met ernstige hypokaliëmie. De kans op verlaagde kaliumspiegels (< 3,4 mmol/l) moet worden voorkomen bij bepaalde risicogroepen, bijvoorbeeld oudere patiënten en/of mensen in een slechte voedingstoestand, ongeacht of zij al andere geneesmiddelen gebruiken, bij cirrotische patiënten met oedeem en ascites, en bij mensen met een coronaire aandoening of hartfalen. In dergelijke gevallen verhoogt de hypokaliëmie de cardiotoxiciteit van hartglycosiden en de kans op ritmestoornissen.

Ook mensen met een verlengd QT-interval lopen risico, ongeacht de oorzaak van de verlenging (congenitaal of iatrogeen). Hypokaliëmie is dan, evenals bradycardie, een uitlokkende factor voor het begin van ernstige ritmestoornissen, in het bijzonder mogelijk fatale “Torsades de pointes”.

In alle bovengenoemde situaties is het nodig de kaliumspiegels vaker te controleren. De eerste meting van plasma kaliumspiegels moet worden gedaan tijdens de eerste week na het begin van de behandeling. Eventueel te lage kaliumspiegels moeten worden gecorrigeerd. Hypokaliëmie die verband blijkt te houden met lage serummagnesiumconcentratie kan refractair zijn voor behandeling, tenzij het serummagnesium wordt gecorrigeerd.

Calciumspiegels

Thiaziden en thiazide verwante diuretica kunnen leiden tot een verminderde calciumexcretie in de urine en kunnen een lichte, voorbijgaande stijging van de calciumconcentratie in het plasma veroorzaken. Duidelijk verhoogde calciumspiegels kunnen verband houden met niet eerder herkende hyperparathyreoïdie. In zulke gevallen moet de behandeling worden gestaakt voordat de bijnierschilddklierfunctie wordt onderzocht.

Plasmamagnesium

Thiazide- en verwante diuretica, waaronder indapamide, verhogen de urinaire excretie van magnesium, hetgeen kan leiden tot hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.5 en 4.8).

Bloedglucose

Het is belangrijk dat bij diabetespatiënten de bloedglucosewaarden gecontroleerd worden, vooral wanneer de kaliumspiegels laag zijn.

Urinezuur

Bij patiënten met hyperuricemie kan de frequentie van jichtaanvallen toenemen.

Nierfunctie en diuretica

Thiaziden en verwante diuretica zijn alleen optimaal effectief bij een normale of minimaal verminderde nierfunctie (plasmacreatinespiegels < ongeveer 25 mg/l, ofwel 220 µmol/l bij volwassenen). Bij ouderen moet bij het bepalen van de plasmacreatinine rekening worden gehouden met leeftijd, lichaamsgewicht en geslacht volgens de formule van Cockcroft:

$cl_{cr} = (140 - \text{leeftijd}) \times \text{lichaamsgewicht} / 0,814 \times \text{plasmacreatine}$
waarbij:

- de leeftijd wordt uitgedrukt in jaren
- het lichaamsgewicht in kg
- de creatininespiegel in het plasma in micromol/l

Deze formule geldt voor oudere mannen; voor vrouwen wordt gecorrigeerd door de uitkomst met 0,85 te vermenigvuldigen.

Hypovolemie als gevolg van water- en natriumverlies, veroorzaakt door het diureticum aan het begin van een behandeling, veroorzaakt een vermindering van de glomerulaire filtratie. Hierdoor kunnen de ureum- en creatininespiegels in het bloed stijgen. Deze voorbijgaande en functionele nierinsufficiëntie

is bij patiënten met een normale nierfunctie niet van belang, maar kan bestaande nierinsufficiëntie wel verergeren.

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.

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vaak voorkomend bij perindopril en indapamide

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

Lithium: er zijn reversibele verhogingen van de serumlithiumconcentraties en toxiciteit gemeld bij gelijktijdige toediening van lithium en ACE-remmers. Het gebruik van perindopril samen met indapamide met lithium wordt niet aanbevolen, maar als de combinatie noodzakelijk blijkt dienen de serumlithiumspiegels zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

Combinaties waarbij men extra voorzichtig moet zijn

- **Baclofen:** verhoogd antihypertensief effect. Bloeddruk controleren en dosis van antihypertensivum indien nodig aanpassen.
- **Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) (waaronder acetylsalicylzuur ≥ 3 g/dag):** als ACE-remmers gelijktijdig worden toegediend met niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (bijv. acetylsalicylzuur bij anti-inflammatoire therapeutische doseringen, COX-2 remmers en niet-selectieve NSAID's) kan vermindering van het antihypertensieve effect optreden. Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en NSAID's kan leiden tot een verhoogd risico op verergering van de nierfunctie inclusief een eventueel acuut nierfalen en een verhoging van het serumkalium met name bij patiënten met een eerdere gebrekkige nierfunctie. De combinatie moet met voorzichtigheid toegediend worden, met name bij ouderen. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd worden en overwogen moet worden om de nierfunctie te controleren na de aanvang van gelijktijdige behandeling en periodiek daarna.

Combinaties waarbij men voorzichtig moet zijn

- **Op imipramine lijkende antidepressiva (tricyclische), neuroleptica:** verhoogd antihypertensief effect en verhoogde kans op orthostatische hypotensie (additief effect).

Met betrekking tot perindopril

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).

Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd omdat dit het risico op angio-oedeem verhoogt (zie rubriek 4.3 en 4.4). Sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na het innemen van de laatste dosis perindopril worden ingesteld. Perindopril-therapie mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden ingesteld (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en gliptinen (bijv. linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) kan leiden tot een verhoogd risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die hyperkaliëmie induceren

Hoewel de serumkaliumspiegel doorgaans binnen normale grenswaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met Coversyl Plus arg 10 mg/2,5 mg behandeld worden. Sommige geneesmiddelen of therapeutische klassen kunnen het optreden van hyperkaliëmie doen toenemen: aliskiren, kaliumzouten, kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamteren of amiloride), ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten, NSAID's, heparines, immunosuppressiva zoals ciclosporine of tacrolimus, trimethoprim en cotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), aangezien bekend is dat trimethoprim werkt als een kaliumsparend diureticum zoals amiloride. De combinatie van deze geneesmiddelen verhoogt het risico op hyperkaliëmie. Daarom wordt de combinatie van Coversyl Plus arg 10 mg/2,5 mg en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Indien gelijktijdig gebruik aangewezen is, moeten ze met voorzorg en frequente controle van de serumkaliumspiegel gebruikt worden.

Gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

Aliskiren: bij patiënten met diabetes of nierinsufficiëntie, risico op hyperkaliëmie, vermindering van de nierfunctie en toename van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

Extracorporale behandelingen: extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken, zoals dialyse of hemofiltratie met bepaalde hogefluxmembranen (bijv. polyacrylonitrilmembranen) en aferese van lagedichtheidlipoproteïne met dextraansulfaat wegens verhoogd risico van ernstige anafylactoïde reacties (zie rubriek 4.3). Als een dergelijke behandeling noodzakelijk is, moet het gebruik van een ander type dialysemembraan of een andere klasse van antihypertensiva worden overwogen.

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

- **Aliskiren:** bij patiënten zonder diabetes of nierinsufficiëntie, risico op hyperkaliëmie, vermindering van de nierfunctie en toename van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit (zie rubriek 4.4).
- **Gelijktijdige behandeling met een ACE-remmer en angiotensinereceptorblokker:** er is in de literatuur beschreven dat gelijktijdige behandeling met een ACE-remmer en een angiotensinereceptorblokker bij patiënten met bewezen atherosclerotische ziekte, hartfalen of met diabetes met eindorgaanschade, verband houdt met een hogere frequentie van hypotensie, syncope, hyperkaliëmie en vermindering van de nierfunctie (inclusief acuut nierfalen), vergeleken met gebruik van een enkelvoudig middel dat op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem werkt. Dubbele blokkade (bijv. door het combineren van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist) dient beperkt te worden tot individueel omschreven gevallen met nauwgezette controle van de nierfunctie, kaliumspiegel en bloeddruk (zie rubriek 4.4).
- **Estramustine:** risico op toegenomen bijwerkingen zoals angioneurotisch oedeem (angio-oedeem).
- **Kaliumsparende diuretica (bijv. triamteren, amiloride...), kalium(zouten):** hyperkaliëmie (mogelijk dodelijk), met name in combinatie met nierinsufficiëntie (additieve hyperkaliëmische effecten). De combinatie van perindopril met de bovengenoemde geneesmiddelen wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Indien gelijktijdig gebruik echter geïndiceerd is, is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van deze geneesmiddelen en dient het serumkalium frequent te worden gecontroleerd. Voor gebruik van spironolacton bij hartfalen, zie de rubriek "Combinaties waarbij men extra voorzichtig moet zijn".

Combinaties waarbij men extra voorzichtig moet zijn

- **Antidiabetica (insuline, orale hypoglykemische middelen):** uit epidemiologische studies is gebleken dat de gelijktijdige toediening van ACE-remmers en antidiabetica (insulines, orale hypoglykemische middelen) een sterker bloedglucoseverlagend effect kan hebben, met een risico op hypoglykemie. Dit verschijnsel leek vooral op te treden tijdens de eerste weken van een gecombineerde behandeling en bij patiënten met nierinsufficiëntie.

- **Niet-kaliumsparende diuretica:** patiënten die diuretica innemen, vooral patiënten met een volume- en/of zouttekort, kunnen een buitensporige daling van de bloeddruk ondervinden nadat een behandeling met een ACE-remmer werd gestart. De kans op hypotensieve effecten kan worden verminderd door het diureticum stop te zetten, het volume of de zoutinname te verhogen voorafgaande aan de start van de behandeling met lage en progressieve doses perindopril. *Bij arteriële hypertensie*, wanneer een voorafgaande diuretische behandeling een zout-/volumedepletie kan hebben veroorzaakt, dient ofwel het diureticum te worden stopgezet voordat de ACE-remmer wordt gestart, waarna een niet-kaliumsparend diureticum kan worden hervat, ofwel dient de ACE-remmer te worden gestart in een lage dosering die progressief wordt verhoogd. *Bij congestief hartfalen dat behandeld wordt met diuretica* dient de ACE-remmer te worden gestart in een zeer lage dosering, mogelijk na verlaging van de dosering van het betreffende niet-kaliumsparende diureticum.
In alle gevallen dient de nierfunctie (creatininespiegels) te worden gecontroleerd gedurende de eerste weken van de behandeling met de ACE-remmer.
- **Kaliumsparende diuretica (eplerenon, spironolacton):** met eplerenon of spironolacton in doses van 12,5 mg tot 50 mg per dag en met lage doses ACE-remmers:
Bij de behandeling van hartfalen klasse II-IV (NYHA) met een ejectionfracctie < 40%, en eerder behandeld met ACE-remmers en lisdiuretica, risico op hyperkaliëmie, mogelijk met dodelijke afloop, vooral indien de aanbevelingen voor het voorschrijven van deze combinatie niet in acht worden genomen.
Voordat de combinatie wordt gestart, dient op afwezigheid van hyperkaliëmie en nierinsufficiëntie te worden gecontroleerd.
Gedurende de eerste maand van de behandeling wordt nauwgezette monitoring van de kalium- en creatininespiegel aanbevolen, aanvankelijk eenmaal per week gedurende de eerste maand en vervolgens maandelijks.

Combinaties waarbij men voorzichtig moet zijn

- **Antihypertensiva en vasodilatoren:** het gelijktijdige gebruik van deze middelen kan het hypotensieve effect van perindopril verhogen. Gelijktijdig gebruik met nitroglycerine en andere nitraten of andere vasodilatoren kan de bloeddruk verder doen dalen.
- **Allopurinol, cytostatica of immunosuppressiva, systemische corticosteroiden of procaïnamide:** gelijktijdige toediening van ACE-remmers kan de kans op leukopenie vergroten (zie rubriek 4.4).
- **Anesthetica:** ACE-remmers kunnen het hypotensieve effect van bepaalde anesthetica versterken (zie rubriek 4.4).
- **Sympathicomimetica:** sympathicomimetica kunnen de antihypertensieve effecten van ACE-remmers verminderen.
- **Goud:** nitritoïde reacties (symptomen zijn onder andere rood worden in het gezicht, misselijkheid, braken en hypotensie) zijn zelden gemeld bij patiënten in behandeling met een goudinjectie (sodium aurothiomalate) en gelijktijdig gebruik van een behandeling met een ACE-remmer inclusief perindopril.

Met betrekking tot indapamide

Combinaties waarbij men extra voorzichtig moet zijn

- **Geneesmiddelen die Torsades de pointes kunnen veroorzaken:** vanwege de kans op hypokaliëmie moet indapamide voorzichtig toegediend worden bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die Torsades de pointes kunnen veroorzaken, zoals, maar niet beperkt tot:
 - klasse Ia anti-aritmica (bijv. kinidine, hydrokinidine, disopyramide),
 - klasse III anti-aritmica (bijv. amiodaron, dofetilide, ibutilide, bretylium, sotalol),
 - 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, erythromycine IV, halofantrine, mizolastine, moxifloxacin, pentamidine, sparfloxacin, vincamine IV, methadon, astemizol, terfenadine).

Preventie van lage kaliumspiegels en zonodig een correctie daarvan: controle van het QT-interval.

- **Kaliumverlagende middelen:** amfotericine B (IV route), glucocorticoiden en mineralocorticoiden (systemische route), tetracosactide, prikkelende laxeremiddelen: Verhoogde kans op lage kaliumspiegels (additief effect). Controle van de kaliumspiegels en zonodig correctie daarvan; bij behandeling met digitalis is bijzondere aandacht vereist. Gebruik niet-prikkelende laxeremiddelen.
- **Digitalispreparaten:** hypokaliëmie en/of hypomagnesiëmie begunstigen de toxische effecten van digitalis. Het wordt aanbevolen om het plasmakalium, magnesium en ECG te monitoren en, indien nodig, de behandeling aan te passen.
- **Allopurinol:** gelijktijdige behandeling met indapamide kan de incidentie van overgevoelighedsreacties op allopurinol verhogen.

Combinaties waarbij men voorzichtig moet zijn

- **Kaliumsparende diuretica (amiloride, spironolacton, triamteren):** hoewel combinatietherapie bij sommige patiënten nuttig zijn, kan er nog altijd hypokaliëmie of hyperkaliëmie (met name bij patiënten met nierfalen of diabetes) optreden. De plasmakaliumspiegel en het ECG dienen gecontroleerd te worden en indien nodig dient de behandeling herzien te worden.
- **Metformine:** melkzuuracidose door metformine, als gevolg van eventuele functionele nierinsufficiëntie in verband met diureticagebruik, in het bijzonder van lisdiuretica. Gebruik geen metformine bij plasmacreatinewaarden > 15 mg/liter (135 micromol/liter) bij mannen en > 12 mg/liter (110 micromol/liter) bij vrouwen.
- **Jodiumhoudende contrastmiddelen:** bij door diuretica veroorzaakte uitdroging is de kans op acute nierinsufficiëntie verhoogd, vooral bij gebruik van hoge doses geïodiseerd contrastmiddel. De patiënt moet worden gerehydrateerd voordat de jodiumhoudende stof wordt toegediend.
- **Calcium(zouten):** kans op verhoogde calciumspiegels als gevolg van een verminderde uitscheiding van calcium met de urine.
- **Ciclosporine, tacrolimus:** kans op verhoogde creatininespiegels zonder verandering van de ciclosporineconcentratie in de circulatie, zelfs bij afwezigheid van water- en zoutdepletie.
- **Corticosteroiden, tetracosactide (systemische route):** vermindering van het antihypertensieve effect (zout- en waterretentie vanwege corticosteroiden).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Gezien de effecten van de afzonderlijke componenten van dit combinatieproduct op zwangerschap en borstvoeding: Coversyl Plus wordt niet aangeraden tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Coversyl Plus is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap. Coversyl Plus wordt niet aanbevolen tijdens borstvoeding. Er dient daarom te worden besloten of men stopt met de borstvoeding of dat het gebruik van Coversyl Plus wordt gestopt, waarbij rekening gehouden dient te worden met het belang van deze therapie voor de moeder.

Zwangerschap

Met betrekking tot perindopril

Het gebruik van ACE-remmers wordt niet aangeraden tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Het gebruik van ACE-remmers is gecontra-indiceerd gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).
--

Epidemiologisch bewijs aangaande het risico van teratogeniciteit volgend op het blootstellen aan ACE-remmers gedurende het eerste trimester van de zwangerschap is niet eenduidig; echter een klein verhoogd risico kan niet worden uitgesloten. Tenzij vervolgstherapie met ACE-remmers van essentieel belang wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen overstappen op een alternatieve anti-hypertensie behandeling met een veilig profiel voor het gebruik bij zwangerschap. Als zwangerschap is gediagnosticeerd, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt worden en indien van toepassing, moet met een andere behandeling gestart worden. Blootstelling aan

een ACE-remmer behandeling tijdens de tweede en derde trimesters veroorzaakt foetotoxiciteit bij de mens (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, vertraging van de verbening van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) (zie rubriek 5.3).

Indien de moeder vanaf het tweede trimester van de zwangerschap is blootgesteld aan ACE-remmers wordt aanbevolen de nierfunctie en de schedel te controleren door middel van een echografie.

Kinderen wiens moeders ACE-remmers hebben genomen moeten nauwkeurig onderzocht worden op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Met betrekking tot indapamide

Er is geen of beperkte informatie (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van indapamide bij zwangere vrouwen. Verlengde blootstelling aan thiazide gedurende het derde trimester van de zwangerschap kan het moederlijk plasma volume reduceren evenals uteroplacentale bloeddaling, welke een foeto-placentale ischemia kan veroorzaken en vertraging in de groei.

Uit dierstudies zijn geen directe of indirecte schadelijke effecten ten aanzien van reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Als voorzorgsmaatregel verdient het de voorkeur om het gebruik van indapamide tijdens de zwangerschap te vermijden.

Borstvoeding

Coversyl Plus arg 10 mg/2,5 mg wordt niet aanbevolen tijdens de borstvoedingsperiode.

Met betrekking tot perindopril

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

Met betrekking tot indapamide

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van indapamide of metabolieten daarvan in de moedermelk van de mens. Er kan een overgevoeligheid voor sulfonamidederivaten of hypokaliëmie optreden. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Indapamide is nauw verwant aan thiazidediuretica die tijdens de borstvoedingsperiode in verband zijn gebracht met een vermindering of zelfs onderdrukking van de melksecretie.

Indapamide wordt niet aanbevolen tijdens de periode van het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Voor zowel perindopril als indapamide

Uit studies naar reproductietoxiciteit is geen effect gebleken op de vruchtbaarheid van vrouwelijke en mannelijke ratten (zie rubriek 5.3). Er worden geen effecten op de menselijke vruchtbaarheid verwacht.

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

De twee actieve stoffen, afzonderlijk of gecombineerd in Coversyl Plus arg 10 mg/2,5 mg, hebben geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, echter bij sommige patiënten kunnen zich reacties in verband met een bloeddrukdaling voordoen, vooral bij het begin van de behandeling of in combinatie met een ander antihypertensivum.

Dit kan een negatieve invloed hebben op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Toediening van perindopril remt het renine-angiotensine-aldosteronsysteem en kan kaliumverlies veroorzaakt door indapamide verminderen.

6 procent van de patiënten die behandeld worden met Coversyl Plus arg 10 mg/2,5 mg krijgt hypokaliëmie (kaliumspiegel < 3,4 mmol/l).

De vaakst gemelde bijwerkingen die zijn waargenomen zijn:

- bij perindopril: duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie, dysgeusie, verminderd gezichtsvermogen, vertigo, tinnitus, hypotensie, hoesten, dyspneu, buikpijn, constipatie, dyspepsie, diarree, misselijkheid, braken, pruritus, huiduitslag, spierspasmen en asthenie.
- bij indapamide: hypokaliëmie, overgevoeligheidsreacties, voornamelijk dermatologisch, bij personen met een aanleg voor allergische en astmatische reacties en maculopapulaire huiduitslag.

b. Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn tijdens klinische onderzoeken en/of postmarketinggebruik waargenomen en zijn gerangschikt onder de volgende frequentie:

Zeer vaak (>1/10), vaak (>1/100, <1/10), soms (>1/1000, <1/100), zelden (>1/10.000, <1/1000), zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan niet geschat worden uit de beschikbare data),

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie	
		Perindopril	Indapamide
Infecties en parasitaire aandoeningen	Rhinitis	Zeer zelden	-
Endocriene aandoeningen	Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)	Zelden	-
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Eosinofilie	Soms*	-
	Agranulocytose (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Zeer zelden
	Aplastische anemie	-	Zeer zelden
	Pancytopenie	Zeer zelden	-
	Leukopenie	Zeer zelden	Zeer zelden
	Neutropenie (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-
	Hemolytische anemie	Zeer zelden	Zeer zelden
	Trombocytopenie (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Zeer zelden
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheidsreacties (voornamelijk dermatologisch, bij personen met aanleg voor allergische en astmatische reacties)	-	Vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie	-	Vaak
	Hypoglykemie (zie rubrieken 4.4 en 4.5)	Soms*	-
	Hyperkaliëmie, omkeerbaar bij stopzetting (zie rubriek 4.4)	Soms*	-
	Hyponatriëmie (zie rubriek 4.4)	Soms*	Soms
	Hypochloremie	-	Zelden
	Hypomagnesiëmie	-	Zelden
	Hypercalciëmie	-	Zeer zelden
Psychische stoornissen	Veranderde stemming	Soms	-
	Depressie	Soms*	-
	Slaapstoornis	Soms	-
	Verwardheid	Zeer zelden	-
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid	Vaak	-
	Hoofdpijn	Vaak	Zelden
	Paresthesie	Vaak	Zelden
	Dysgeusie	Vaak	-
	Slaperigheid	Soms*	-

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie	
		Perindopril	Indapamide
	Syncope	Soms*	Niet bekend
	Beroerte, mogelijk secundair aan overmatige hypotensie bij patiënten met verhoogd risico (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-
	Kans op optreden van hepatische encefalopathie in geval van leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3 en 4.4)	-	Niet bekend
Oogaandoeningen	Stoornis in het gezichtsvermogen	Vaak	Niet bekend
	Myopie (zie rubriek 4.4)	-	Niet bekend
	Nauwe kamerhoekglaucoom		Niet bekend
	Choroïdale effusie		Niet bekend
	Wazig zien	-	Niet bekend
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vertigo	Vaak	Zelden
	Tinnitus	Vaak	-
Hartaandoeningen	Hartkloppingen	Soms*	-
	Tachycardie	Soms*	-
	Angina pectoris (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-
	Aritmie (inclusief bradycardie, ventriculaire tachycardie, atriumfibrillatie)	Zeer zelden	Zeer zelden
	Myocardinfarct mogelijk secundair aan overmatige hypotensie bij patiënten met verhoogd risico (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-
	Torsade de pointes (mogelijk dodelijk) (zie rubrieken 4.4 en 4.5)	-	Niet bekend
Bloedvataandoeningen	Hypotensie (en effecten verband houdend met hypotensie) (zie rubriek 4.4)	Vaak	Zeer zelden
	Vasculitis	Soms*	-
	Overmatig blozen	Zelden*	-
	Fenomeen van Raynaud	Niet bekend	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoesten (zie rubriek 4.4)	Vaak	-
	Dyspneu	Vaak	-
	Bronchospasme	Soms	-
	Eosinofiele pneumonie	Zeer zelden	-
Maagdarmsstelselaandoeningen	Buikpijn	Vaak	-
	Constipatie	Vaak	Zelden
	Diarree	Vaak	-
	Dyspepsie	Vaak	-
	Misselijkheid	Vaak	Zelden
	Braken	Vaak	Soms
	Droge mond	Soms	Zelden
	Pancreatitis	Zeer zelden	Zeer zelden
Lever- en galaandoeningen	Hepatitis (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Niet bekend
	Abnormale leverfunctie	-	Zeer zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus	Vaak	-
	Huiduitslag	Vaak	-
	Maculopapulaire huiduitslag	-	Vaak
	Urticaria (zie rubriek 4.4)	Soms	Zeer zelden
	Angio-oedeem (zie rubriek 4.4)	Soms	Zeer zelden
	Purpura	-	Soms
	Hyperhidrose	Soms	-
	Fotosensitiviteitsreactie	Soms*	Niet bekend
	Pemfigoid	Soms*	-

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie	
		Perindopril	Indapamide
	Verergering van psoriasis	Zelden*	-
	Erythema multiforme	Zeer zelden	-
	Toxische epidermale necrolyse	-	Zeer zelden
	Syndroom van Stevens-Johnson	-	Zeer zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierspasmen	Vaak	Niet bekend
	Mogelijke verergering van reeds aanwezige acute gedissemineerde lupus erythematosus	-	Niet bekend
	Artralgie	Soms*	-
	Myalgie	Soms*	Niet bekend
	Spierzwakte		Niet bekend
	Rabdomyolyse		Niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen	Renale insufficiëntie	Soms	Zeer zelden
	Anurie/oligurie	Zelden*	-
	Acuut nierfalen	Zelden	-
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Erectiele disfunctie	Soms	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie	Vaak	-
	Pijn op de borst	Soms*	-
	Malaise	Soms*	-
	Perifeer oedeem	Soms*	-
	Pyrexie	Soms*	-
	Vermoeidheid	-	Zelden
Onderzoeken	Bloedureum toegenomen	Soms*	-
	Bloedcreatinine toegenomen	Soms*	-
	Bloedbilirubine toegenomen	Zelden	-
	Leverenzymen toegenomen	Zelden	Niet bekend
	Hemoglobine afgenomen en hematocriet afgenomen (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-
	Bloedglucose toegenomen	-	Niet bekend
	Bloedurinezuur toegenomen	-	Niet bekend
	Elektrocardiogram QT-interval verlengd (zie rubrieken 4.4 en 4.5)	-	Niet bekend
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Vallen	Soms*	-

* Frequentie berekend uit klinische onderzoeken voor bijwerkingen uit spontane meldingen.

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

Symptomen

De meest waarschijnlijke bijwerking bij overdosering is hypotensie, soms geassocieerd met misselijkheid, braken, krampen, duizeligheid, slaperigheid, verwardheid, en oligurie die zich kan ontwikkelen tot anurie (vanwege hypovolemie). Verstoorde zout- en waterbalans (lage natriumconcentraties, lage kaliumconcentraties).

Behandeling

De eerste maatregelen zijn snelle eliminatie van de gebruikte stof(fen) door maagspoeling en/of toediening van geactiveerde kool, gevolgd door normalisering van de water- en elektrolytenbalans op een gespecialiseerde afdeling.

Een sterke bloeddrukdaling kan worden behandeld door de patiënt ruggelings met het hoofd omlaag te laten liggen. Eventueel kan een intraveneuze infusie met een isotone zoutoplossing worden gegeven of kan op een andere manier voor volume-expansie worden gezorgd.

Perindopriilaat, de werkzame vorm van perindopril, kan met dialyse worden verwijderd (zie rubriek 5.2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: perindopril en diuretica, ATC-code: C09BA04

Coversyl Plus arg 10 mg/2,5 mg is een combinatie van perindopril argininezout, een ACE-remmer en indapamide, een chlorosulfamoyl diureticum. Het middel ontleent zijn farmacologische eigenschappen aan elk van beide componenten afzonderlijk alsmede aan de additief synergistische werking van de combinatie van beide afzonderlijke componenten.

Werkingsmechanisme

Met betrekking tot perindopril:

Perindopril is een remmer van het angiotensineconverterend enzym (ACE-remmer), dat angiotensine I omzet in angiotensine II, een vaatvernauwende stof. Bovendien stimuleert het enzym de aldosteronsecretie vanuit de bijnierschors en stimuleert het de afbraak van bradykinine, een vaatverwijdende stof, tot onwerkzame heptapeptiden.

Dit leidt tot:

- daling van de aldosteronsecretie,
- stijging van de plasmarenineactiviteit, aangezien aldosteron geen negatieve terugkoppeling meer teweegbrengt,
- vermindering van de totale perifere weerstand, een effect dat vooral optreedt in het vaatbed in spier- en nierweefsel, zonder dat zich bij chronisch gebruik water- en zoutretentie of reflaxtachycardie voordoen.

Het antihypertensieve effect van perindopril doet zich ook voor bij patiënten met een lage of normale reninespiegel.

Perindopril werkt via perindopriilaat, de werkzame metabooliet. De andere metaboolieten zijn inactief.

Met perindopril vermindert de hartarbeid:

- door een vaatverwijdend effect op de venen, waarschijnlijk als gevolg van veranderingen in de prostaglandinestofwisseling: vermindering van de preload,
- door vermindering van de totale perifere weerstand: vermindering van de afterload.

Onderzoek bij patiënten met hartinsufficiëntie heeft aangetoond dat:

- de vullingsdruk in de linker en rechter ventrikel daalt,
- de totale perifere vaatweerstand daalt,

- het hartminuutvolume toeneemt en de hartindex verbetert,
 - de lokale doorbloeding van het spierweefsel toeneemt.
- Ook de resultaten van inspanningstesten verbeterden.

Met betrekking tot indapamide:

Indapamide is een sulfonamidederivaat met een indolring, farmacologisch verwant aan de groep van de thiazidediuretica. Indapamide remt de terugresorptie van natrium in het corticale verdunningssegment. Het versterkt de natrium- en chlorideuitscheiding in de urine, en in mindere mate ook de uitscheiding van kalium en magnesium in de urine. Daardoor neemt de urineproductie toe en heeft de stof een antihypertensieve werking.

Farmacodynamische effecten

Met betrekking tot Coversyl Plus arg 10 mg/2,5 mg:

Ongeacht de leeftijd van de patiënt heeft Coversyl Plus arg 10 mg/2,5 mg bij hypertensie een dosisafhankelijk antihypertensief effect op de diastolische en systolische arteriële bloeddruk tijdens liggen en staan.

In PICXEL, een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind actief gecontroleerd onderzoek is het effect van perindopril/indapamide combinatie op LVH echographisch onderzocht en vergeleken met enalapril monotherapie.

In PICXEL zijn hypertensieve patiënten met LVH (gedefinieerd als linker ventrikel massa index (LVMI) > 120 g/m² bij mannen en > 100 g/m² bij vrouwen) gerandomiseerd naar perindopril tert-butylamine 2 mg (equivalent met 2,5 mg perindopril arginine)/indapamide 0,625 mg of naar enalapril 10 mg éénmaal daags gedurende een jaar behandeling. De dosis werd afhankelijk van de bloeddruk aangepast naar perindopril tert-butylamine 8 mg (equivalent met 10 mg perindopril arginine) en indapamide 2,5 mg of enalapril 40 mg éénmaal daags. Slechts 34% van de onderzochte personen bleef behandeld met perindopril tert-butylamine 2 mg (equivalent met 2,5 mg perindopril arginine)/indapamide 0,625 mg (versus 20% met enalapril 10 mg).

Aan het eind van de behandeling, was de LVMI significant meer afgenomen in de perindopril/indapamide groep (-10,1 g/m²) dan in de enalapril groep (-1,1 g/m²) in de gehele gerandomiseerde patiëntenpopulatie.

Het verschil tussen beide groepen in de verandering van LVMI was -8,3 (95% CI (-11,5, -5,0), p < 0,0001).

Een beter effect op LVMI werd bereikt met perindopril 8 mg (equivalent met 10 mg perindopril arginine)/indapamide 2,5 mg.

De geschatte gemiddelde verschillen in bloeddruk tussen de groepen in de gerandomiseerde populatie waren -5,8 mmHg (95% CI (-7,9, -3,7), p < 0,0001) voor de systolische bloeddruk en -2,3 mmHg (95% CI (-3,6, -0,9), p = 0,0004) voor de diastolische bloeddruk, ten gunste van de perindopril/indapamide groep.

Met betrekking tot perindopril

Perindopril is werkzaam bij alle vormen van hypertensie: milde, matige of ernstige. Zowel bij liggen als bij staan werd een daling van de systolische en diastolische arteriële bloeddruk waargenomen. De antihypertensieve werking van een enkelvoudige dosis is maximaal na 4 tot 6 uur en houdt 24 uur aan.

Na 24 uur is een groot deel van het angiotensine converterend enzym nog geblokkeerd, ongeveer 80%. Bij patiënten die een goede respons vertonen is de bloeddruk na één maand genormaliseerd en blijft gehandhaafd zonder tachyfylaxie.

Staken van de behandeling leidt niet tot een rebound effect.

Perindopril heeft vaatverwijdende eigenschappen en herstelt de elasticiteit van de grote arteriële vertakkingen, corrigeert histomorfometrische veranderingen in weerstandsarteriën en vermindert de hypertrofie van de linker ventrikel.

Eventuele toevoeging van een thiazidediureticum leidt tot een extra synergistisch effect.

De combinatie van een ACE-remmer met een thiazidediureticum vermindert de kans op hypokaliëmie, die bestaat bij gebruik van alleen het diureticum.

Met betrekking tot indapamide

Monotherapie met indapamide heeft een antihypertensief effect dat 24 uur aanhoudt. Dit effect doet zich voor bij een dosis met slechts een gering diuretisch effect.

De antihypertensieve werking is evenredig aan een verbetering van de arteriële compliantie en een vermindering van de totale en arteriolaire perifere vaatweerstand.

Indapamide vermindert de hypertrofie van de linker ventrikel.

Boven een bepaalde dosis van een thiazidediureticum of een aan thiazide verwant diureticum blijft het antihypertensieve effect constant, terwijl de bijwerkingen blijven toenemen. Als de behandeling niet effectief is moet de dosis niet worden verhoogd.

Bovendien is aangetoond dat indapamide op korte, middellange en lange termijn bij hypertensiepatiënten:

- geen effect heeft op de vetstofwisseling: de triglyceriden, het LDL-cholesterol en HDL-cholesterol,
- geen effect heeft op de koolhydraatstofwisseling, ook niet bij hypertensiepatiënten met diabetes.

Gegevens van dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) in klinische studies:

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde studies (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 door 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.

Pediatrie patiënten

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Coversyl Plus bij kinderen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Met betrekking tot Coversyl Plus arg 10 mg/2,5 mg

Gecombineerde toediening van perindopril en indapamide leidt niet tot andere farmacokinetische eigenschappen dan toediening van deze middelen afzonderlijk.

Met betrekking tot perindopril

Absorptie en biologische beschikbaarheid

Perindopril wordt na orale toediening snel geabsorbeerd, en binnen 1 uur wordt de maximale concentratie bereikt. De plasmahalfwaardetijd van perindopril is 1 uur.

Aangezien de inname van voedsel de omzetting in perindoprialaat, en daarmee de biologische beschikbaarheid, vermindert, moet perindopril arginine 's morgens voor de maaltijd oraal worden toegediend als enkelvoudige eenmaal daagse dosis.

Distributie

Het distributievolume is ongeveer 0,2 l/kg bij niet-gebonden perindoprialaat. De eiwitbinding van perindoprialaat aan plasma-eiwitten is 20%, vooral aan het angiotensineconverterend enzym, maar is afhankelijk van de concentratie.

Biotransformatie

Perindopril is een prodrug. 27% van de toegediende dosis perindopril bereikt de bloedbaan in de vorm van de actieve metaboliet perindoprialaat. Behalve het actieve perindoprialaat ontstaan nog vijf andere metabolieten uit perindopril, allen inactief. De piekplasmaconcentratie van perindoprialaat wordt binnen 3 tot 4 uur bereikt.

Eliminatie

Perindoprialaat wordt in de urine uitgescheiden, en de terminale halfwaardetijd van het niet gebonden deel is ongeveer 17 uur, waarbij de steady state binnen 4 dagen wordt bereikt.

Lineariteit/non-lineariteit

Er is een lineair verband aangetoond tussen de dosis perindopril en de blootstelling in het plasma.

Speciale populaties

Ouderen

De eliminatie van perindoprialaat is verminderd bij ouderen, evenals bij patiënten met hart- of nierfalen.

Nierinsufficiëntie

Dosisaanpassing bij nierinsufficiëntie is wenselijk, afhankelijk van de mate van insufficiëntie (creatinineklaring).

In geval van dialyse

De klaring van perindoprialaat bij dialyse is 70 ml/min.

Cirrose

Perindopril heeft een veranderde kinetiek bij patiënten met cirrose: de klaring van de oorspronkelijke stof via de lever is met de helft verminderd. De hoeveelheid gevormd perindoprialaat vermindert echter niet. Dosisaanpassing is daarom niet nodig (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Met betrekking tot indapamide

Absorptie

Indapamide wordt snel en volledig uit het maardarmkanaal geabsorbeerd.

De maximale plasmaspiegel wordt bij de mens ongeveer 1 uur na orale toediening van het product bereikt.

Distributie

De plasma-eiwitbinding bedraagt 79%.

Biotransformatie en eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 14-24 uur (gemiddeld 18 uur). Na herhaalde toediening treedt geen accumulatie op. Eliminatie vindt voornamelijk plaats via de urine (70% van de dosis) en de faeces (22%), in de vorm van inactieve metabolieten.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

De farmacokinetiek is onveranderd bij patiënten met nierinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De toxiciteit van perindopril/indapamide is iets groter dan die van de afzonderlijke componenten. Bij ratten lijken de renale effecten niet te worden versterkt. Bij honden leidt de combinatie echter tot gastro-intestinale toxiciteit en bij ratten tot maternotoxiciteit zonder teratogene effecten. Deze bijwerkingen doen zich echter alleen voor met doses waarbij er sprake is van een zeer duidelijke veiligheidsmarge, in vergelijking met de gebruikte therapeutische doses.

Met betrekking tot perindopril

Bij chronische orale toxiciteits onderzoeken (ratten en apen) is de nier het targetorgaan, met reversibele schade.

Er is geen mutageniteit waargenomen bij de in vitro in vivo onderzoeken.

Voortplanting toxicologie onderzoeken (ratten, muizen, konijnen en apen) vertoonden geen teken van embryotoxiciteit of teratogeniciteit. Echter, ACE-remmers, als klasse, hebben aangetoond ongunstige effecten teweeg te brengen bij late foetale ontwikkelingen, resulterend in foetale dood en congenitale effecten bij knaagdieren en konijnen: nierlaesies en een verhoging van peri- en postnatale mortaliteit zijn geobserveerd. Noch bij mannelijke, noch bij vrouwelijke ratten was de vruchtbaarheid verminderd.

Er is geen carcinogeniciteit waargenomen tijdens lange termijn onderzoeken bij ratten en muizen.

Met betrekking tot indapamide

De hoogste dosis oraal toegediend aan verschillende diersoorten (40 tot 8000 maal de therapeutische dosis) vertoonden een verergering van de diuretische eigenschappen van indapamide. De belangrijkste symptomen van vergiftiging tijdens acute toxiciteits onderzoeken met indapamide intraveneus toegediend of intraperitoneaal waren gerelateerd aan de farmacologische werking van indapamide, d.w.z. bradypnoea en perifere vasodilatatie.

Uit reproductietoxicologische studies bleek geen embryotoxiciteit of teratogeniciteit, en de vruchtbaarheid was niet verminderd.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van het tablet

Lactosemonohydraat

Magnesiumstearaat (E470B)

Maltodextrine

Watervrij colloïdaal silicium (E551)

Natriumzetmeelglycolaat (type A)

Filmomhulling

Glycerol (E422)

Hypromellose (E464)

Macrogol 6000

Magnesiumstearaat (E470B)

Titaniumdioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De verpakking zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

14, 20, 28, 30 of 50 tabletten in een witte polypropyleen container met een LDPE-flow reducer en een blauwe ondoorzichtige LDPE dop die een witte drooggel bevat.

Verpakkingsgrootten: 1 x 14, 1 x 20, 1 x 28, 1 x 30, 1 x 50 tabletten
2 x 28, 2 x 30 of 2 x 50 tabletten
3 x 30 tabletten
4 x 30 tabletten
10 x 50 tabletten

Niet alle 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

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex – Frankrijk

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

RVG 102257

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 april 2009

Datum van hernieuwing van de vergunning: 14 april 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeelte wijziging betreft rubriek 6.5: 5 mei 2023.