

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Perindopril tert-butylamine/Indapamide Sandoz 4/1,25 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 4,00 mg perindopril erbumine, overeenkomend met 3,338 mg perindopril, en 1,25 mg indapamide.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 84,7 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte, langwerpige, biconvexe tablet met 'PI' ingegraveerd aan 1 kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie; Perindopril tert-butylamine/Indapamide Sandoz 4/1,25 mg is geïndiceerd bij patiënten waarbij de bloeddruk niet goed te reguleren is met perindopril alleen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De gebruikelijke dosering is één tablet Perindopril tert-butylamine/Indapamide Sandoz 4/1,25 mg per dag als enkelvoudige dosis, bij voorkeur 's morgens en voor de maaltijd in te nemen. Indien mogelijk wordt een individuele dosisinstelling met de componenten aanbevolen. Perindopril tert-butylamine/Indapamide Sandoz 4/1,25 mg moet gebruikt worden als de bloeddruk niet voldoende genormaliseerd kan worden met tabletten van 2/0,625 mg (indien beschikbaar). Indien klinisch geïndiceerd kan overwogen worden rechtstreeks over te gaan van monotherapie op de combinatie perindopril/indapamide.

Speciale populaties

Ouderen (zie rubriek 4.4)

De behandeling dient te beginnen nadat gekeken is naar de bloeddruk respons en de nierfunctie.

Nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4)

Bij een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring lager dan 30 ml/min) is de behandeling gecontra-indiceerd.

Bij patiënten met een matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30–60 ml/min) wordt aanbevolen de behandeling te beginnen met een afdoende dosering van de vrije combinatie.

Bij patiënten met een creatinineklaring hoger dan of gelijk aan 60 ml/min is geen dosisaanpassing vereist. De gebruikelijke follow-up moet een regelmatige controle van creatinine en kalium omvatten.

Leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.2)

Bij een ernstige leverfunctiestoornis is de behandeling gecontra-indiceerd.

Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing vereist.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van perindopril erbumine/indapamide in de pediatrische patiënten is nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Perindopril tert-butylamine/Indapamide Sandoz 4/1,25 mg mag niet bij kinderen en adolescenten worden gebruikt.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Met betrekking tot perindopril

- Overgevoeligheid voor perindopril of andere ACE-remmers
- Een voorgeschiedenis van angio-oedeem (Quincke-oedeem) na eerdere behandeling met een ACE-remmer (zie rubriek 4.4)
- Erfelijk/idiopathisch angio-oedeem
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6).
- Het gelijktijdig gebruik van Perindopril tert-butylamine/Indapamide Sandoz 4/1,25 mg met aliskirenbevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met Perindopril tert-butylamine/Indapamide Sandoz 4/1,25 mg mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie ook rubriek 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 indapamide

- Overgevoeligheid voor indapamide of andere sulfonamiden
- Ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring $< 30 \text{ ml/min}$)
- Hepatische encefalopathie
- Ernstig verminderde leverfunctie
- Hypokaliëmie
- In het algemeen wordt het gebruik van dit geneesmiddel ontraden in combinatie met non-anti-aritmica die torsades de pointes kunnen veroorzaken (zie rubriek 4.5)
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6)

Met betrekking tot Perindopril tert-butylamine/Indapamide Sandoz 4/1,25 mg

- Overgevoeligheid voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Vanwege onvoldoende therapeutische ervaring dient Perindopril tert-butylamine/Indapamide Sandoz

4/1,25 mg niet te worden gebruikt bij:

- Dialysepatiënten
- Patiënten met onbehandeld gedecompenseerd hartfalen

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere waarschuwingen

Vaak voorkomend bij zowel perindopril als indapamide

Lithium

De combinatie van lithium met perindopril/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 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.

Kaliumsparende geneesmiddelen, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers

De combinatie van perindopril en kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumzouten wordt gewoonlijk niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Neutropenie/agranulocytose/thrombocytopenie/anemie

Neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met een ACE-remmer. Bij patiënten met een normale nierfunctie en geen andere complicerende factoren komt neutropenie zelden voor. Perindopril moet met uiterste behoedzaamheid worden gebruikt bij patiënten met vasculaire collageenziekte, immunosuppressieve therapie, behandeling met allopurinol of procaïnamide, of een combinatie van deze complicerende factoren, vooral wanneer er sprake is van een reeds bestaande nierfunctiestoornis. Sommige van deze patiënten kregen ernstige infecties, die in enkele gevallen niet reageerden op een intensieve behandeling met antibiotica. Als perindopril bij dergelijke patiënten wordt gebruikt, wordt een periodieke controle van de witte bloedcelwaarden geadviseerd en moet de patiënten worden opgedragen om elk infectieverschijnsel te melden (bijv. keelpijn, koorts) (zie rubriek 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/angio-oedeem

In zeldzame gevallen is angio-oedeem van het gezicht, de ledematen, lippen, tong, glottis en/of larynx

gemeld bij patiënten die met angiotensine converterend enzymremmers behandeld werden, waaronder perindopril. Het verschijnsel kan op elk willekeurig moment tijdens de behandeling optreden. In deze gevallen dient het gebruik van perindopril onmiddellijk te worden gestaakt en moet de patiënt grondig gecontroleerd worden om er zeker van te zijn dat de symptomen geheel zijn verdwenen voordat de patiënt uit het ziekenhuis wordt ontslagen.

In die gevallen waarin de zwelling was beperkt tot het gezicht en de lippen, verdween de aandoening over het algemeen zonder behandeling, hoewel antihistaminica van nut zijn gebleken bij het verlichten van de symptomen.

Angio-oedeem samen met larynxoedeem kan fataal zijn. Als ook de tong, glottis of larynx betrokken is, waardoor gemakkelijk een luchtwegobstructie kan ontstaan, dient meteen een geschikte behandeling te worden uitgevoerd, zoals een subcutane epinefrine-oplossing 1:1000 (0,3 ml tot 0,5 ml) en/of maatregelen om zeker te zijn van een open luchtweg.

Patiënten met een donkere huidskleur die ACE-remmers kregen, bleken een hogere incidentie van angio-oedeem te hebben dan niet-negroïde patiënten.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem die geen verband hield met een behandeling met een ACE-remmer, kunnen een toegenomen risico hebben op angio-oedeem tijdens de behandeling met een ACE-remmer (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege een verhoogd risico op angio-oedeem. Behandeling met sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis perindopril worden gestart. Behandeling met perindopril mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine kan een verhoogd risico geven op angio-oedeem (bijv. zwelling van de luchtwegen of de tong, met of zonder ademhalingsproblemen) (zie rubriek 4.5). Voorzichtigheid is geboden bij het starten van een behandeling met racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine bij een patiënt die een ACE-remmer gebruikt.

Intestinaal angio-oedeem is zelden gemeld bij patiënten die ACE-remmers kregen. Deze patiënten hadden buikpijn (met of zonder misselijkheid of braken); in sommige gevallen was er geen voorafgaand angio-oedeem van het gezicht en waren de hoeveelheden C-1-esterase normaal. Het angio-oedeem werd vastgesteld door o.a. een CT-scan van de buik, echo of tijdens een operatie, en de symptomen verdwenen na staken van de behandeling met de ACE-remmer. Er dient rekening gehouden te worden met intestinaal angio-oedeem bij de differentiaaldiagnose van patiënten die ACE-remmers gebruiken en buikpijn hebben.

Anafylactoïde reacties tijdens desensibilisatie

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

Anafylactoïde reacties tijdens LDL-afereze

Zelden kregen patiënten die werden behandeld met een ACE-remmer tijdens aferese van low-density-lipoproteïnen (LDL) met dextraansulfaat levensbedreigende anafylactoïde reacties. Deze reacties werden vermeden door voorafgaand aan elke aferese de behandeling met ACE-remmers tijdelijk te staken.

Hemodialysepatiënten

Er zijn anafylactoïde reacties gemeld bij patiënten die werden gedialyseerd met high-fluxmembranen (bijv. AN 69®) en die tegelijk werden behandeld met een ACE-remmer. Bij deze patiënten moet het gebruik van een ander type dialysemembraan of een antihypertensivum uit een andere klasse worden overwogen.

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

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

Met betrekking tot indapamide

Hepatische encefalopathie

Bij een verminderde leverfunctie kunnen thiazide en daaraan verwante diuretica hepatische encefalopathie veroorzaken. In dat geval dient de toediening van het diureticum onmiddellijk te worden gestaakt.

Fotosensibiliteit

Er zijn gevallen van fotosensitiviteitsreacties gemeld met thiazide en daaraan verwante thiazides diuretica (zie rubriek 4.8). Als tijdens de behandeling fotosensitiviteitsreacties optreden, wordt aanbevolen de behandeling te staken. Als opnieuw toedienen van het diureticum noodzakelijk wordt geacht, wordt aanbevolen om aan zonlicht of kunstmatig UVA-licht blootgestelde lichaamsdelen te beschermen.

Voorzorgen bij gebruik

Met betrekking tot zowel perindopril als indapamide

Nierfunctiestoornis

Bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min) is de behandeling gecontra-indiceerd. Bij bepaalde hypertensiepatiënten zonder bestaande duidelijke nierlaesies, bij wie functionele nierinsufficiëntie wordt geconstateerd op basis van bloedtesten, dient de behandeling te worden gestaakt en later kan de behandeling eventueel worden hervat met een lagere dosis of met slechts één van de werkzame bestanddelen.

Bij deze patiënten dienen als normale medische routine de kalium- en creatinewaarden 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, waaronder nierarteriestenose.

Het geneesmiddel wordt gewoonlijk niet aanbevolen bij een bilaterale nierarteriestenose of wanneer slechts één nier functioneert.

Hypotensie en water- en elektrolytendepletie

Er is kans op een plotselinge bloeddrukdaling als er reeds natriumdepletie bestaat (vooral bij mensen met

nierarteriestenose). Daarom moet stelselmatig worden gecontroleerd op klinische verschijnselen van water- en elektrolytendepletie, die kunnen optreden na een periode van diarree of braken. Bij deze 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 gecontra-indiceerd. Nadat bloedvolume en bloeddruk weer op een aanvaardbaar niveau zijn gebracht, kan de behandeling worden hervat met een lagere dosis of met slechts één van de werkzame bestanddelen.

Kaliumspiegels

De combinatie van perindopril en indapamide kan niet voorkomen dat hypokaliëmie ontstaat, vooral bij diabetespatiënten of patiënten met nierfalen. Zoals bij elk antihypertensivum in combinatie met een diureticum moet de plasmakaliumspiegel regelmatig worden gecontroleerd.

Hulpstoffen

Perindopril tert-butylamine/Indapamide Sandoz 4/1,25 mg bevat lactose. Patiënten met de zeldzame erfelijke afwijkingen galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Met betrekking tot perindopril

Hoesten

Een droge hoest is gemeld bij het gebruik van angiotensine converterend enzymremmers. 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 nog steeds de voorkeur verdient, kan voortzetting van de behandeling overwogen worden.

Pediatische patiënten

De werkzaamheid en verdraagbaarheid van perindopril bij kinderen en adolescenten, afzonderlijk of in combinatie, 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 een aanzienlijke stimulatie van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem waargenomen, vooral tijdens sterke depletie van water en elektrolyten (streng natriumvrij 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 een stijging van de plasmacreatininespiegels voordoen, wijzend op een functionele nierinsufficiëntie. Soms ontstaat dit plotseling, hoewel het 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 kaliumspiegels worden gecontroleerd. Vervolgens wordt de aanvangsdosis aangepast aan de respons van de bloeddruk, vooral bij water- en elektrolytendepletie, om plotselinge hypotensie te voorkomen.

Atherosclerose

Hoewel bij alle patiënten kans op hypotensie bestaat, moet men bijzonder voorzichtig zijn bij patiënten

met een ischemische hartziekte of een onvoldoende hersendoorbloeding, en de behandeling met een lage dosis 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 angiotensine converterend enzymremmers.

Als Perindopril tert-butylamine/Indapamide Sandoz 4/1,25 mg wordt voorgeschreven aan patiënten met bekende of vermoede nierarteriestenose, dient de behandeling in een ziekenhuis te worden gestart met een lage dosering, en moeten de nierfunctie en kaliumspiegels gecontroleerd worden, aangezien sommige patiënten een functionele nierinsufficiëntie hebben ontwikkeld die reversibel was na staken van de behandeling.

Hartfalen/ernstige hartinsufficiëntie

Bij patiënten met ernstige hartinsufficiëntie (klasse IV) moet de behandeling onder medisch toezicht worden begonnen met een lagere aanvangsdosering. Een behandeling met bètablokkers bij hypertensiepatiënten met coronairinsufficiëntie mag niet worden gestopt: de ACE-remmer moet aan de bètablokkerbehandeling worden toegevoegd.

Diabetespatiënten

In insuline-afhankelijke diabetici (spontane neiging tot verhoogde kaliumniveaus) moet de behandeling gestart worden onder strikt medisch toezicht met een verlaagde eerste dosis.

Bij diabetici die eerder behandeld zijn met orale antidiabetica of insuline moet, met name in de eerste maand van de behandeling met een ACE-remmer, de bloedsuikerspiegel nauwgezet worden gecontroleerd (zie rubriek 4.5).

Etnische verschillen

Zoals bij alle angiotensine converterend enzymremmers is ook perindopril bij negroïde patiënten blijkbaar minder effectief in het verlagen van de bloeddruk dan bij niet-negroïde patiënten, mogelijk door een grotere prevalentie van een lage reninestatus bij de negroïde hypertensiepopulatie.

Operatie/anesthesie

Angiotensine converterend enzymremmers kunnen hypotensie teweegbrengen tijdens anesthesie, vooral wanneer het gebruikte anaestheticum ook een hypotensief effect heeft. Daarom wordt aangeraden om, indien mogelijk, de behandeling met langwerkende angiotensine converterend enzymremmers zoals perindopril een dag voor de ingreep te stoppen.

Aorta- of mitraalklepstenose / hypertrofe cardiomyopathie

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

Leverfalen

ACE-remmers zijn in zeldzame gevallen in verband gebracht met een syndroom dat begint met cholestatische geelzucht en zich ontwikkelt tot een fulminante levernecrose met (soms) dodelijke afloop. Het mechanisme achter dit syndroom is nog niet opgehelderd. Patiënten die ACE-remmers gebruiken en geelzucht of een duidelijke verhoging van de leverenzymen ontwikkelen, dienen te stoppen met de ACE-remmer en de geëigende medische follow-up te krijgen (zie rubriek 4.8).

Hyperkaliëmie

Stijgingen van het serumkalium zijn waargenomen bij sommige patiënten die met ACE-remmers, waaronder perindopril, werden behandeld. ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken door onderdrukking van de vrijgifte van aldosteron. Bij patiënten met een normale nierfunctie is het effect

doorgaans niet significant. Hoewel in patiënten met nierfalen, verslechtering van de nierfunctie, leeftijd hoger dan 70 jaar, diabetes mellitus, tussentijdse events, vooral dehydratie, acute cardiale decompensatie, metabole acidose en bij patiënten die kaliumsupplementen nemen (inclusief zoutvervangers), kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, eplerenon, triamteren of amiloride), of het gebruik van andere geneesmiddelen die in verband gebracht zijn met een verhoogd serumkalium (bijv. heparine, trimethoprim of co-trimoxazol, ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol, andere ACE-remmers, acetylsalicylzuur ≥ 3 g / dag, COX-2-remmers en niet-selectieve NSAID's, immunosuppressiva zoals ciclosporine of tacrolimus, en in het bijzonder, aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers gebruiken) hyperkaliëmie kan voorkomen. Het gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica of kaliumhoudende zoutvervangers kan leiden tot een significante verhoging van het serumkalium, vooral bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Hyperkaliëmie kan ernstige, soms fatale aritmieën veroorzaken. Als gelijktijdig gebruik van bovenstaande middelen geschikt wordt geacht, dan dienen ze met voorzichtigheid toegepast te worden, waarbij de serumkaliumspiegels en de nierfunctie gemonitord moeten worden (zie rubriek 4.5).

Met betrekking tot indapamide

Water- en elektrolytenbalans

Natriumspiegels

Deze moeten vóór het begin van de behandeling worden bepaald en vervolgens regelmatig worden gecontroleerd. De daling van het natriumgehalte kan aanvankelijk asymptomatisch zijn en daarom is regelmatige controle noodzakelijk. Bij ouderen en bij patiënten met levercirrose moet vaker worden gecontroleerd (zie rubriek 4.8 en 4.9). Alle diuretica kunnen hyponatriëmie veroorzaken die ernstige gevolgen kan hebben. Hyponatriëmie geassocieerd met hypovolemie kan verantwoordelijk zijn voor uitdroging en orthostatische hypotensie. Het daarmee gepaard gaande verlies van chloride-ionen kan leiden tot gecompenseerde secundaire metabole alkalose: de frequentie en mate van dit effect zijn laag.

Kaliumspiegels

Bij gebruik van thiazide diuretica en aan thiazide verwante diuretica is kaliumdepletie met hypokaliëmie het belangrijkste risico. De kans op verlaagde kaliumspiegels ($<3,4$ mmol/l) moet worden voorkomen bij bepaalde risicogroepen, zoals oudere patiënten en/of mensen in een slechte voedingstoestand, ongeacht of zij al andere geneesmiddelen gebruiken, cirrotische patiënten met oedeem en ascites, en patiënten 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 ontstaan van ernstige ritmestoornissen, vooral de mogelijk fatale torsades de pointes.

In alle bovengenoemde situaties is het nodig de kaliumspiegels vaker te controleren. De eerste meting van de plasmakaliumspiegel moet worden gedaan tijdens de eerste week na het begin van de behandeling.

Als een lage kaliumspiegel wordt gevonden, moet deze worden gecorrigeerd. Hypokaliëmie die verband blijkt te houden met lage serummagnesiumconcentratie kan refractair zijn voor behandeling, tenzij het serummagnesium wordt gecorrigeerd.

Plasmamagnesium

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

Calciumspiegels

Thiazide diuretica en aan thiazide verwante diuretica kunnen de calciumexcretie in de urine verlagen en 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 bij schildklierfunctie wordt onderzocht.

Bloedglucose

Bij diabetespatiënten moeten de bloedglucosewaarden worden gecontroleerd, vooral wanneer de kaliumspiegels laag zijn.

Urinezuur

Bij patiënten met hyperurikemie kan de frequentie van jichtaanvallen toenemen.

Nierfunctie en diuretica

Thiazide diuretica en aan thiazide verwante diuretica zijn alleen volledig effectief bij een normale of slechts licht verminderde nierfunctie (creatininespiegels lager dan ongeveer 25 mg/l, d.w.z. 220 micromol/l bij volwassenen).

Bij ouderen moet bij het bepalen van de plasmacreatinine rekening worden gehouden met leeftijd, lichaamsgewicht en geslacht van de patiënt volgens de formule van Cockcroft:

$$Cl_{cr} = (140 - \text{leeftijd}) \times \text{lichaamsgewicht} / 0,814 \times \text{plasmacreatinine}$$

waarbij: leeftijd wordt uitgedrukt in jaren

lichaamsgewicht in kg

plasmacreatininespiegel in micromol/l

Deze formule geldt voor oudere mannen en dient voor vrouwen te worden gecorrigeerd door de uitkomst met 0,85 te vermenigvuldigen.

Hypovolemie als gevolg van vocht- 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 vorm van nierinsufficiëntie is tijdelijk en bij patiënten met een normale nierfunctie niet van belang, maar kan een bestaande nierfunctiestoornis wel verergeren.

Choroïdale effusie, acute myopie en secundaire acute gesloten hoek glaucoom

Sulfonamide- of sulfonamidederivaten kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, voorbijgaande myopie en acute gesloten-hoek glaucoom.

Symptomen zijn onder meer acuut begin van verminderde gezichtsscherpte of oogpijn en treden doorgaans op binnen enkele uren tot weken na het starten van het geneesmiddel.

Onbehandelde acute gesloten-hoek glaucoom kan leiden tot permanent verlies van het gezichtsvermogen.

De eerste stap is om zo snel mogelijk de inname van het geneesmiddel te stoppen. Snelle medische of chirurgische behandelingen kunnen overwogen worden als de intraoculaire druk ongecontroleerd blijft.

Risicofactoren voor het ontwikkelen van acute gesloten-hoek glaucoom kunnen zijn een geschiedenis van allergie voor sulfamiden of penicilline.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Met betrekking tot zowel perindopril als indapamide

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

Lithium

Tijdens gelijktijdige toediening van lithium en ACE-remmers zijn reversibele stijgingen van de serumlithiumconcentraties en toxiciteit gemeld. Het gebruik van perindopril met indapamide en lithium wordt niet aanbevolen, maar als de combinatie noodzakelijk blijkt, moeten de serumlithiumwaarden zorgvuldig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Combinaties waarbij men extra voorzichtig moet zijn

Baclofen

Verhoogd antihypertensief effect. Regelmatige controle van de bloeddruk en indien nodig aanpassing van de dosis van het antihypertensivum.

Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs waaronder acetylsalicylzuur ≥ 3 g/dag)

Wanneer ACE-remmers tegelijk worden toegediend met niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (d.w.z. acetylsalicylzuur in anti-inflammatoire doseringsschema's, COX-2-remmers en niet-selectieve NSAID's), kan er een vermindering van de antihypertensieve werking optreden. Het gelijktijdige gebruik van ACE-remmers en NSAID's kan leiden tot een toegenomen kans op verslechtering van de nierfunctie, waaronder mogelijk acuut nierfalen, en een toename van het serumkalium, vooral bij patiënten met een reeds bestaande slechte nierfunctie. De combinatie moet met voorzichtigheid worden toegediend, vooral bij ouderen. Patiënten moeten goed gehydrateerd worden, en er moet aandacht worden besteed aan het volgen van de nierfunctie aan het begin van de combinatiebehandeling en regelmatig 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

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) met ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren

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

Geneesmiddelen die hyperkaliëmie induceren

Sommige geneesmiddelen of therapeutische klassen kunnen het optreden van hyperkaliëmie verhogen: aliskiren, kaliumzout, kaliumsparende diuretica, ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten, NSAID's, heparinen, immunosuppressiva als ciclosporine of tacrolimus, trimethoprim. De combinatie van deze geneesmiddelen verhoogt het risico op hyperkaliëmie.

Gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

Aliskiren

Bij patiënten met diabetes of nierinsufficiëntie neemt het risico op hyperkaliëmie, verslechtering van de nierfunctie en cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit toe.

Extracorporale behandelingen

Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken, zoals dialyse of hemofiltratie met bepaalde hoge-fluxmembranen (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.

Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege het verhoogde risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

Aliskiren

Bij andere patiënten dan patiënten met diabetes of nierinsufficiëntie, neemt het risico op hyperkaliëmie, verslechtering van de nierfunctie en cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit toe (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige behandeling met ACE-remmer en angiotensine-receptorblokker

In de literatuur is gerapporteerd dat bij patiënten met vastgestelde atherosclerotische ziekte, hartfalen of bij diabetes met eindorgaanbeschadiging, gelijktijdige behandeling met ACE-remmer en angiotensine-receptorblokker in verband is gebracht met een hogere frequentie van hypotensie, syncope, hyperkaliëmie en verslechtering van de nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel renine-angiotensine-aldosteronsysteemagens. Dubbele blokkade (bijv. door het combineren van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist) dient beperkt te blijven tot individueel gedefinieerde gevallen met nauwlettend controleren van de nierfunctie, de kaliumspiegels en bloeddruk (zie rubriek 4.4).

Estramustine

Risico op toegenomen bijwerkingen, zoals angioneurotisch oedeem (angio-oedeem).

Kaliumsparende diuretica (spironolacton, triamtereen, afzonderlijk of in combinatie), kaliumsupplementen of kaliumbevattende (zouten) vervangingsmiddelen

Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met perindopril worden behandeld. ACE-remmers verminderen het verlies van kalium als gevolg van het diureticum. Kaliumsparende diuretica, zoals spironolacton, triamtereen of amiloride, kaliumsupplementen of kaliumhoudende zoutvervangers kunnen leiden tot significant verhoogde kaliumspiegels in het serum (mogelijk lethaal). Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van perindopril met andere middelen die het serumkalium verhogen, zoals trimethoprim en co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), omdat bekend is dat trimethoprim een kaliumsparende diureticum is zoals amiloride. Daarom wordt een combinatie van perindopril en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is vanwege gedocumenteerde hypokaliëmie, dienen de middelen voorzichtig gebruikt te worden, moet de serumkaliumspiegel regelmatig gecontroleerd worden en dient een ECG te worden gemaakt (zie rubriek 4.4). Voor gebruik van spironolacton bij hartfalen, zie rubriek "Combinaties waarbij men extra voorzichtig moet zijn".

Combinaties waarbij men extra voorzichtig moet zijn

Antidiabetica (insuline, orale hypoglykémica)

Epidemiologische onderzoeken hebben aangetoond dat gelijktijdige toediening van ACE-remmers en antidiabetica (insuline, orale hypoglykémica) een verhoogd bloed-glucose verlagend effect kan veroorzaken met een risico op hypoglykémie. Het optreden van dit verschijnsel leek waarschijnlijker tijdens de eerste weken van combinatiebehandeling en bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen

Van ACE-remmers (bijv. perindopril) is bekend dat ze angio-oedeem veroorzaken. Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met racecadotril (een geneesmiddel dat tegen acute diarree wordt gebruikt), mTOR-remmers (bijvoorbeeld sirolimus, everolimus, temsirolimus) en gliptines (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine door dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV) verminderde activiteit door gliptine) kunnen leiden tot een verhoogd risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

Niet-kaliumsparende diuretica

Patiënten die diuretica gebruiken en met name die patiënten met een volume- en/of zoutdepletie, kunnen na aanvang van de behandeling met een ACE-remmer excessieve verlaging van de bloeddruk ondervinden. De mogelijkheid van hypotensieve effecten kan worden verminderd door te stoppen met het diureticum, of door het volume of de zoutopname te verhogen voorafgaand aan het instellen van behandeling met lage en progressieve doses perindopril.

Bij arteriële hypertensie, wanneer eerdere behandeling met diuretica zout-/volumedepletie kan hebben veroorzaakt, moet of worden gestopt met het diureticum alvorens te beginnen met de ACE-remmer, in welk geval een niet-kaliumsparend diureticum daarna opnieuw kan worden geïntroduceerd of moet de ACE-remmer worden gestart met een lage dosis en progressief worden verhoogd.

Bij met diureticum behandeld congestief hartfalen, dient de ACE-remmer te worden gestart op een zeer lage dosering, mogelijk na het verlagen van de dosering van het samengaande niet-kaliumsparende diureticum.

In alle gevallen moet de nierfunctie (creatiniespiegels) worden gecontroleerd tijdens de eerste paar weken van behandeling met ACE-remmers.

Kaliumsparende diuretica (eplerenon, spironolacton)

Met eplerenon of spironolacton in doseringen tussen 12,5 mg en 50 mg per dag en lage doseringen ACE-remmers:

Bij de behandeling van hartfalen klasse II-IV (NYHA) en een ejection fractie <40% en eerdere behandeling met ACE-remmers en lisdiuretica, is er risico op hyperkaliëmie, mogelijk letaal, met name als er geen aandacht wordt geschonken aan de voorschriftaanbevelingen voor deze combinatie.

Controleer, alvorens aan te vangen met de combinatie op de afwezigheid van hyperkaliëmie en nierinsufficiëntie.

Nauwlettend monitoren van kaliëmie en creatininemie wordt aanbevolen, in de eerste maand van de behandeling eens per week en daarna maandelijks.

Ciclosporine

Hyperkaliëmie kan voorkomen tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en ciclosporine. Controle van de serumkaliumspiegel wordt aanbevolen.

Heparine

Hyperkaliëmie kan voorkomen tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en heparine. Controle van de serumkaliumspiegel wordt aanbevolen.

Combinaties waarbij men voorzichtig moet zijn

Antihypertensieve middelen en vasodilatoren

Het gelijktijdig gebruik van deze middelen kan de hypotensieve effecten van perindopril versterken.

Het gelijktijdig gebruik met nitroglycerine of andere nitraten, of andere vasodilatoren, kan de bloeddruk nog meer verlagen.

Allopurinol, cytostatica of immunosuppressiva, systemische corticosteroiden of procainamide

Gelijktijdige toediening van ACE-remmers kan de kans op leukopenie vergroten (zie rubriek 4.4).

Anaesthetica

ACE-remmers kunnen het hypotensieve effect van bepaalde anaesthetica versterken (zie rubriek 4.4).

Sympathomimetica

Sympathomimetica kunnen de antihypertensieve effecten van ACE-remmers verminderen.

Goud

Nitritoïde reacties (met symptomen zoals rood worden van het gezicht, misselijkheid, braken en hypotensie) zijn zelden gemeld bij patiënten die goudinjecties kregen (natriumaurothiomalaat) en tegelijk behandeld werden met ACE-remmers, waaronder perindopril.

Met betrekking tot indapamide

Gelijktijdig gebruik waarbij men extra voorzichtig moet zijn

Geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen veroorzaken

Vanwege de kans op hypokaliëmie moet indapamide voorzichtig worden toegediend bij gebruik van geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen veroorzaken, zoals klasse IA anti-aritmica (kinidine, hydrokinidine, disopyramide); klasse III anti-aritmica (amiodaron, dofetilide, ibutilide, bretylium, sotalol); bepaalde neuroleptica (chloorpromazine, cyamemazine, levomepromazine, thioridazine, trifluoperazine), benzamiden (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride), butyrofenonen (droperidol, haloperidol), andere neuroleptica (pimozide); andere middelen zoals bepridil, cisapride, difemanil, intraveneus erytromycine, halofantrine, mizolastine, moxifloxacin, pentamidine, sparfloxacine, intraveneus vincamine, methadon, astemizol, terfenadine. Preventie van lage kaliumspiegels en zo nodig correctie daarvan; controle van het QT-interval.

Kaliumverlagende middelen: amfotericine B (intraveneus), glucocorticoïden en mineralocorticoïden (systemisch), tetracosactide, prikkelende laxeremiddelen

Verhoogde kans op lage kaliumspiegels (additief effect).

Controle van de kaliumspiegels en zo nodig correctie daarvan; bij behandeling met digitalis is bijzondere aandacht vereist. Er dienen niet-prikkelende laxeremiddelen te worden gebruikt.

Bereidingen met digitalis

Hypokaliëmie en/of hypomagnesiëmie begunstigen de toxische effecten van digitalis. Het kalium- en magnesiumgehalte dient te worden gecontroleerd, een ECG gemaakt en zo nodig dient de behandeling opnieuw beoordeeld te worden.

Allopurinol

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

Gelijktijdig gebruik waarbij men voorzichtig moet zijn

Kaliumsparende diuretica (amiloride, spironolacton, triamteren)

Terwijl weloverwogen combinaties nuttig zijn voor sommige patiënten, kan hypokaliëmie of hyperkaliëmie (vooral bij patiënten met nierinsufficiëntie of diabetes) nog steeds optreden. De plasmakaliumspiegel en ECG moet worden gecontroleerd en, indien nodig, moet de behandeling worden heroverwogen.

Metformine

Melkzuuracidose door metformine als gevolg van een mogelijke functionele nierinsufficiëntie in verband met diureticagebruik, in het bijzonder van lisdiuretica. Gebruik geen metformine bij plasmacreatinewaarden >15 mg/l (135 micromol/l) bij mannen en >12 mg/l (110 micromol/l) 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 in 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)

Vermindert antihypertensief effect (retentie van zouten en water door corticosteroiden).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vanwege de effecten van de individuele componenten van dit combinatieproduct op de zwangerschap en borstvoeding wordt het gebruik van Perindopril tert-butylamine/Indapamide Sandoz 4/1,25 mg niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Perindopril tert-butylamine/Indapamide Sandoz 4/1,25 mg is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap. Perindopril tert-butylamine/Indapamide Sandoz 4/1,25 mg is gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding. Daarom dient een beslissing genomen te worden om hetzij de borstvoeding, hetzij de behandeling met Perindopril tert-butylamine/Indapamide Sandoz 4/1,25 mg te staken, waarbij het belang van deze behandeling voor de moeder in aanmerking genomen dient te worden.

Zwangerschap

Met betrekking tot perindopril

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

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar de kans op 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. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een andere anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de ACE-remmer therapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie.

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

Als blootstelling vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

Pasgeborenen van wie de moeder een ACE-remmer heeft gebruikt dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Met betrekking tot indapamide

Er zijn geen of beperkte gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van indapamide bij zwangere vrouwen.

Langdurige blootstelling aan thiazide tijdens het derde trimester van de zwangerschap kan het

plasmavolume bij de moeder verlagen, evenals de uteroplacentale doorbloeding, wat foetoplacentale ischemie en groeivertraging kan veroorzaken.

Uit onderzoek bij dieren blijken geen directe of indirecte schadelijke effecten ten aanzien van reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Als voorzorg heeft het de voorkeur om indapamide niet te gebruiken tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Perindopril tert-butylamine /Indapamide Sandoz 4/1,25 mg is gecontra-indiceerd 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 genieten alternatieve behandelingen met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens borstvoeding de voorkeur, met name wanneer het gaat om het voeden van pasgeborenen of vroeggeborenen.

Met betrekking tot indapamide

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van indapamide of metaboliëten in de moedermelk. Overgevoeligheid voor sulfonamidederivaten en hypokaliëmie kan optreden. Een risico voor de pasgeborene/zuigeling kan niet worden uitgesloten.

Indapamide is nauw verwant aan thiazide diuretica, die tijdens de borstvoedingsperiode in verband zijn gebracht met een vermindering of zelfs onderdrukking van de lactatie.

Indapamide is gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Vaak voorkomend bij perindopril en indapamide

Onderzoeken naar reproductietoxiciteit toonden geen effect op vruchtbaarheid bij vrouwelijke en mannelijke ratten aan (zie rubriek 5.3). Er wordt geen effect op de vruchtbaarheid bij mensen verwacht.

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

Met betrekking tot perindopril, indapamide en Perindopril tert-butylamine/Indapamide Sandoz 4/1,25 mg

De twee werkzame stoffen, afzonderlijk of gecombineerd in Perindopril tert-butylamine/Indapamide Sandoz 4/1,25 mg hebben geen invloed op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen, maar 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 bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Toediening van perindopril remt het renine-angiotensine-aldosteronsysteem en kan het kaliumverlies als gevolg van indapamide verminderen. Twee procent van de patiënten die behandeld worden met perindopril/indapamide, krijgt hypokaliëmie (kaliumspiegel <3,4 mmol/l).

De bijwerkingen die het vaakst werden gerapporteerd zijn:

- met perindopril: duizeligheid, hoofdpijn, parasthesie, dysgeusie, visuele problemen, vertigo, tinnitus, hypotensie, hoesten, dyspneu, buikpijn, constipatie, diarree, misselijkheid, braken, pruritus, huiduitslag, spierspasmen en asthenie.
- met indapamide: hypokaliëmie, overgevoelighedsreacties, vooral dermatologische, bij patiënten met aanleg voor allergische en astmatische reacties en maculopapuleus exantheem.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen tijdens klinische studies en/of post-marketing gebruik, gerangschikt volgens de onderstaande frequentie: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie	
		Perindopril	Indapamide
Infecties en parasitaire aandoeningen	Rinitis	Zeer 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
Endocriene afwijkingen	Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)	Zelden	-
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid (reacties, vooral dermatologische, bij patiënten met aanleg voor allergische en astmatische reacties).	-	Vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypoglykemie (zie rubrieken 4.4 en 4.5)	Soms*	-
	Hyperkaliëmie, reversibel bij stopzetting (zie rubriek 4.4)	Soms*	-
	Hyponatriëmie (zie rubriek 4.4)	Soms*	Soms
	Hypercalciëmie	-	Zeer zelden
	Hypokaliëmie (zie rubriek 4.4)	-	Vaak
	Hypochloremie	-	Zelden
Psychische stoornissen	Hypomagnesiëmie	-	Zelden
	Stemming veranderd	Soms	-
	Slaapstoornissen	Soms	-
	Depressie	Soms	-
Zenuwstelselaandoeningen	Verwardheid	Zeer zelden	-
	Duizeligheid	Vaak	-
	Hoofdpijn	Vaak	Zelden
	Paresthesie	Vaak	Zelden
	Dysgeusie	Vaak	-
	Somnolentie	Soms*	-
	Syncope	Soms*	Niet bekend
	Beroerte, mogelijk secundair aan bovenmatige hypotensie bij patiënten	Zeer zelden	-

	met verhoogd risico (zie rubriek 4.4)		
	Mogelijk begin van hepatische encefalopathie in geval van leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3 en 4.4)	-	Niet bekend
Oogaandoeningen	Visuele problemen	Vaak	Niet bekend
	Myopie (zie rubriek 4.4)	-	Niet bekend
	Wazig zien	-	Niet bekend
	Choroïdale effusie (zie rubriek 4.4)		Niet bekend
	Acute gesloten-hoek glaucoom (zie rubriek 4.4.)	-	Niet bekend
Evenwichtsorgaan- en oor-aandoeningen	Vertigo	Vaak	Zelden
	Tinnitus	Vaak	-
Hartaandoeningen	Hartkloppingen	Soms*	-
	Tachycardie	Soms*	-
	Angina pectoris (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-
	Aritmie (inclusief bradycardie, ventriculaire tachycardie en atriale fibrillatie)	Zeer zelden	Zeer zelden
	Myocardinfarct, mogelijk secundair aan excessieve hypotensie bij patiënten met een hoog risico (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-
	Torsade de pointes (mogelijk fataal) (zie rubrieken 4.4 en 4.5)	-	Niet bekend
Bloedvataandoeningen	Hypotensie (en aan hypotensie gerelateerde effecten) (zie rubriek 4.4)	Vaak	Zeer zelden
	Vasculitis	Soms*	-
	Overmatig blozen	Zelden	-
	Raynaud-fenomeen	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
	Leverfunctie abnormaal	-	Zeer zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus	Vaak	-
	Huiduitslag	Vaak	-
	Rash maculopapulair	-	Vaak
	Urticaria (zie rubriek 4.4)	Soms	Zeer zelden
	Angio-oedeem (zie rubriek 4.4)	Soms	Zeer zelden
	Purpura	-	Soms
	Hyperhidrose	Soms	-

	Fotosensibiliteitsreactie	Soms*	Niet bekend
	Pemfigoid	Soms*	-
	Verergering van psoriasis	Zelden*	-
	Erythema multiforme	Zeer zelden	-
	Toxische epidermale necrolyse	-	Zeer zelden
	Stevens-Johnsonsyndroom	-	Zeer zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Spierspasmen	Vaak	-
	Mogelijke verslechtering van reeds bestaande acute gedissemineerde lupus erythematosus	-	Niet bekend
	Artralgie	Soms*	-
	Myalgie	Soms*	-
Nier- en urinewegaandoeningen	Nierfalen	Soms	-
	Anurie/oligurie	Zelden	-
	Acuut nierfalen	Zelden	Zeer zelden
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Erectieproblemen	Soms	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie	Vaak	-
	Pijn op de borst	Soms*	-
	Malaise	Soms*	-
	Perifeer oedeem	Soms*	-
	Pyrexie	Soms*	-
	Vermoeidheid	-	Zelden
Onderzoeken	Bloedureum verhoogd	Soms*	-
	Bloedcreatinine verhoogd	Soms*	-
	Bloedbilirubine verhoogd	Zelden	-
	Leverenzym verhoogd	Zelden	Niet bekend
	Hemoglobine verlaagd en hematocriet verlaagd (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-
	Bloedglucose verhoogd	-	Niet bekend
	Bloedurinezuur verhoogd	-	Niet bekend
	Elektrocardiogram QT QTverlengd (zie rubrieken 4.4 en 4.5)	-	Niet bekend
Letsels, intoxicaties en verrichtingencomplicaties	Vallen	Soms*	-

* Frequentie berekend aan de hand van klinische trials voor bijwerkingen die werden opgemerkt aan de hand van spontane rapportage.

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, die soms gepaard gaat met misselijkheid, braken, krampen, duizeligheid, slaperigheid, verwardheid en oligurie die zich kan ontwikkelen tot anurie (vanwege hypovolemie). Er kan een verstoorde zout- en waterbalans optreden

(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 fysiologische zoutoplossing worden gegeven of kan op een andere manier voor volume-expansie worden gezorgd.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Middelen die op het renine-angiotensinesysteem inwerken, perindopril en diuretica, ATC-code: C09BA04

Perindopril tert-butylamine/Indapamide Sandoz 4/1,25 mg is een combinatie van perindoprilbumine, een angiotensine-converterendzymbremmer, en indapamide, een chloorsulfamoyl diureticum. Het middel ontleent zijn farmacologische eigenschappen aan die van de afzonderlijke componenten, en aan de additief synergistische werking van de combinatie van beide.

Werkingsmechanisme

Met betrekking tot Perindopril tert-butylamine/Indapamide Sandoz 4/1,25 mg

Perindopril tert-butylamine/Indapamide Sandoz 4/1,25 mg brengt een additieve synergie van het antihypertensieve effect van de twee componenten teweeg.

Met betrekking tot perindopril

Perindopril is een remmer van het angiotensineconverterend enzym (ACE), 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 spieren en nierweefsel, zonder dat zich bij chronisch gebruik water- en zoutretentie of reflextachycardie voordoen.

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

Perindopril is werkzaam via zijn werkzame metabooliet, perindoprilaat. 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 het 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 thiazide diuretica. 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; daardoor neemt de urineproductie toe en heeft de stof een antihypertensieve werking.

Farmacodynamische effecten

Met betrekking tot perindopril/indapamide

Ongeacht de leeftijd van de patiënt heeft perindopril/indapamide bij hypertensie een dosisafhankelijk antihypertensief effect op de diastolische en systolische arteriële bloeddruk tijdens liggen en staan. Dit antihypertensieve effect houdt 24 uur aan. De bloeddrukdaling wordt in minder dan één maand bereikt zonder tachyfylaxie; staken van de behandeling leidt niet tot een reboundeffect. Tijdens klinisch onderzoek werd met gelijktijdige toediening van perindopril en indapamide een synergistisch antihypertensief effect verkregen, een effect dat beter was dan met toediening van elk van de producten afzonderlijk.

Met PICXEL, een gerandomiseerd, dubbelblind, actief gecontroleerd onderzoek in meerdere centra, is via echocardiografie het effect beoordeeld van de combinatie perindopril/indapamide op LVH in vergelijking met monotherapie met enalapril.

In PICXEL werden hypertensiepatiënten met LVH (gedefinieerd als linker ventrikel massa-index (LVMI) >120 g/m² bij mannen en >100 g/m² bij vrouwen) gerandomiseerd naar hetzij perindopril 2 mg/indapamide 0,625 mg hetzij enalapril 10 mg eenmaal daags gedurende een behandeling van een jaar. De dosering werd aangepast op geleide van de bloeddruk, voor perindopril tot 8 mg en indapamide tot 2,5 mg of tot enalapril 40 mg eenmaal daags. Slechts 34% van de proefpersonen bleef ingesteld op de behandeling met perindopril 2 mg/indapamide 0,625 mg (versus 20% met enalapril 10 mg).

Bij alle gerandomiseerde patiëntengroepen was aan het eind van de behandeling de LVMI significant lager in de perindopril/indapamidegroep ($-10,1$ g/m²) dan in de enalaprilgroep ($-1,1$ g/m²). Het verschil tussen de groepen in de verandering van LVMI was $-8,3$ (95% CI $(-11,5, -5,0)$, $p < 0,0001$).

Een beter effect op de LVMI werd bereikt met hogere doseringen perindopril/indapamide dan de geregistreerde Perindopril tert-butylamine/Indapamide Sandoz 2/0,625 mg en Perindopril tert-butylamine/Indapamide Sandoz 4/1,25 mg.

Wat de bloeddruk betreft waren de geschatte gemiddelde verschillen tussen de groepen in de gerandomiseerde populatie $-5,8$ mm Hg (95% CI $(-7,9, -3,7)$, $p < 0,0001$) voor de systolische bloeddruk, en $-2,3$ mm Hg (95% CI $(-3,6, -0,9)$, $p = 0,0004$) voor de diastolische bloeddruk, in het voordeel van de perindopril/indapamidegroep.

Met betrekking tot perindopril

Perindopril is werkzaam bij alle gradaties van hypertensie: lichte, 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 angiotensineconverterend enzym nog geblokkeerd, ongeveer 80%.

Bij patiënten die een goede respons vertonen, is de bloeddruk na één maand genormaliseerd en blijft deze gehandhaafd zonder tachyfylixie.

Staken van de behandeling leidt niet tot een reboundeffect.

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

Eventuele toevoeging van een thiazide diureticum leidt tot een extra synergistisch effect.

De combinatie van een angiotensine converterend enzymremmer met een thiazide diureticum vermindert de kans op hypokaliëmie die bestaat bij gebruik van alleen het diureticum.

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) klinische gegevens:

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.

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 met een verbetering van de arteriële compliantie en een vermindering van de totale en arteriolaire perifere vaatweerstand.

Indapamide vermindert de hypertrofie van het linker ventrikel.

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

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

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

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over perindopril/indapamide bij kinderen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Met betrekking tot perindopril/indapamide

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

Met betrekking tot perindopril

Absorptie en biobeschikbaarheid

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

Aangezien de inname van voedsel de omzetting in perindopriilaat, en daarmee de biologische beschikbaarheid, vermindert, moet perindoprielerbumine 's morgens voor de maaltijd worden toegediend als enkelvoudige eenmaaldaagse dosis.

Distributie

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

Biotransformatie

Perindopril is een geneesmiddel in inactieve vorm. 27% van de toegediende dosis perindopril bereikt de bloedbaan in de vorm van de actieve metaboliet perindopriilaat. Naast het actieve perindopriilaat heeft perindopril nog vijf metabolieten, alle inactief. De maximale plasmaconcentratie van perindopriilaat wordt binnen 3 tot 4 uur bereikt.

Eliminatie

Perindopriilaat 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 perindopriilaat is verminderd bij ouderen, en ook bij patiënten met hart- of nierfalen.

Nierinsufficiëntie

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

Bij dialyse

De klaring van perindopriilaat via dialyse is 70 ml/min.

Cirroze

Perindopril heeft een veranderde kinetiek bij patiënten met cirrose: de hepatische klaring van het moedermolecuul is gehalveerd. De hoeveelheid gevormd perindoprialaat vermindert echter niet, en daarom is dosisaanpassing niet nodig (zie rubriek 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 feces (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

Perindopril/indapamide heeft een iets grotere toxiciteit dan de afzonderlijke componenten. Bij ratten lijken de renale effecten niet te worden versterkt. Bij honden leidt de combinatie echter tot toxische effecten op het maagdarmkanaal, terwijl de toxische effecten op maternale ratten ernstiger lijken (in vergelijking met perindopril).

Deze bijwerkingen doen zich echter alleen voor met doses waarbij een zeer duidelijke veiligheidsmarge in acht genomen wordt, in vergelijking met de gebruikte therapeutische doses.

Bij preklinisch onderzoek waarbij perindopril en indapamide apart werden onderzocht bleek geen genotoxische of carcinogene werking te bestaan. Uit onderzoek naar reproductietoxiciteit bleken er geen embryotoxische of teratogene effecten en de vruchtbaarheid werd niet aangetast.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hydroxypropylbetadex
Lactosemonohydraat
Povidon K25
Gesilicifioneerde microkristallijne cellulose
Gedehydrateerd colloïdaal siliciumdioxide
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in Alu/Alu blisterverpakkingen in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 50x1, 60, 90, 100 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

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

RVG 103773

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 juni 2010

Datum van laatste verlenging: 22 april 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 6.3, 6.4 en 6.5: 28 maart 2022