

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Coperindo 10 mg/2,5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg perindoprilosilaat overeenstemmend met 6,816 mg perindopril, *in situ* omgezet in perindopril natrium, en 2,5 mg indapamide.

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 296,224 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Witte, ronde, biconvexe filmomhulde tablet met een diameter van ca. 10 mm en vlak aan beide zijden.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Coperindo is geïndiceerd als substitutietherapie voor de behandeling van essentiële hypertensie bij patiënten die reeds onder controle worden gehouden met perindopril en indapamide, die op hetzelfde dosisniveau wordt ingenomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

één tablet Coperindo 10 mg/2,5 mg per dag als eenmalige dosis, liefst 's morgens en vóór een maaltijd in te nemen.

Speciale populaties

Ouderen (zie rubriek 4.4)

Bij ouderen moet het plasmacreatinine aangepast worden in functie van leeftijd, gewicht en geslacht. De behandeling van ouderen kan worden gestart indien de nierfunctie normaal is en bloeddrukrespons geëvalueerd werd.

Nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4)

In geval van ernstige of matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 60 ml/min) is behandeling contra-geïndiceerd.

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

Leverfunctiestoornis (zie rubrieken 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 Coperindo zijn nog niet vastgesteld bij kinderen en adolescenten. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Coperindo mag, bijgevolg, niet gebruikt worden bij kinderen en adolescenten.

Wijze van toediening

Oraal gebruik

4.3 Contra-indicaties

Met betrekking tot perindopril:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een andere ACE-remmer
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem (Quincke-oedeem) geassocieerd met een vroegere behandeling met een ACE-remmer (zie rubriek 4.4)
- Erfelijk/idiopathisch angio-oedeem
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6)
- Het gelijktijdig gebruik van Coperindo met aliskiren-bevattende producten is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een nierfunctiestoornis ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met perindopril 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 de werkzame stof of voor andere sulfonamiden
- Ernstige en matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring lager dan 60 ml/min)
- Hepatische encefalopathie
- Ernstige leverfunctiestoornis
- Hypokaliëmie.

Met betrekking tot Coperindo:

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

Omwille van onvoldoende therapeutische ervaring mag Coperindo niet gebruikt 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 en 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 zijn aanwijzingen dat het gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine-II-receptorblokkers of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) verhoogt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerd gebruik van ACE-remmers, angiotensine-II-receptorblokkers of aliskiren wordt bijgevolg niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als een dubbele blokkade behandeling absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen gebeuren onder toezicht van een specialist en mits frequente nauwgezette monitoring van de nierfunctie, de elektrolyten en de bloeddruk.

ACE-remmers en angiotensine-II-receptorblokkers mogen niet gelijktijdig gebruikt worden bij patiënten met diabetische nefropathie.

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumzouten

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

Neutropenie/agranulocytose/trombocytopenie/anemie

Neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie zijn gemeld bij patiënten die ACE-remmers kregen. Bij patiënten met een normale nierfunctie zonder andere complicerende factoren komt neutropenie zelden voor. Perindopril moet met uiterste voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een vasculaire collageenziekte, bij behandeling met immunosuppressiva, bij behandeling met allopurinol of procainamide, of een combinatie van deze complicerende factoren, vooral als er een reeds bestaande verminderde nierfunctie is. Sommige van deze patiënten ontwikkelden ernstige infecties die in enkele gevallen niet reageerden op een intensieve antibioticabehandeling. Als perindopril bij dergelijke patiënten wordt gebruikt, wordt het aanbevolen om het aantal witte bloedcellen regelmatig te controleren en moeten de patiënten gevraagd worden om elk teken van infectie te melden (bijv. pijnlijke keel, koorts) (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.

Overgevoeligheid/angio-oedeem

Zelden is angio-oedeem van gezicht, ledematen, lippen, tong, glottis en/of larynx gemeld bij patiënten die werden behandeld met angiotensineconverterende enzymremmers, inclusief perindopril (zie rubriek 4.8). Dit kan op elk moment tijdens de behandeling optreden. In dergelijke gevallen moet de behandeling met perindopril onmiddellijk gestaakt worden en moet een aangepaste monitoring ingesteld worden om ervan verzekerd te zijn dat de symptomen volledig verdwenen zijn voordat de patiënt ontslagen wordt. In gevallen waarbij de zwelling beperkt was tot het gezicht en de lippen, verdween de aandoening gewoonlijk onder behandeling, alhoewel antihistaminica nuttig waren om de symptomen te verlichten.

Angio-oedeem geassocieerd met larynxoedeem kan fataal zijn. Wanneer de tong, glottis of larynx betrokken is en er kans is op luchtwegobstructie, moet onmiddellijk een aangepaste behandeling toegediend worden; deze kan bestaan uit de subcutane toediening van een epinefrine-oplossing 1:1000 (0,3 ml tot 0,5 ml) en/of maatregelen om een open luchtweg te verzekeren.

Negroïde patiënten 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 ACE-remmers, kunnen een verhoogd risico op angio-oedeem hebben terwijl ze behandeld worden met een ACE-remmer (zie rubriek 4.3).

Intestinaal angio-oedeem werd zelden gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met ACE-remmers. Deze patiënten consulteerden met buikpijn (met of zonder misselijkheid of braken); in sommige gevallen was er geen voorgeschiedenis van angio-oedeem van het gezicht en waren de C-1-esterasespiegels normaal. Het angio-oedeem werd gediagnosticeerd met behulp van procedures, waaronder een abdominale CT-scan, ultrasound of bij een heelkundige ingreep en de symptomen verdwenen na stopzetting van de ACE-remmer. Intestinaal angio-oedeem moet opgenomen worden in de differentiaaldiagnose van patiënten die ACE-remmers gebruiken en buikpijn hebben.

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 met NEP-remmers (bijv. racecadotril), mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en gliptinen (bijv. linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, 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) en gliptinen (bijv. linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) bij een patiënt die een ACE-remmer gebruikt.

Anafylactoïde reacties tijdens desensibilisatie

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

Anafylactoïde reacties tijdens LDL-afereze

Zelden vertoonden patiënten die ACE-remmers gebruikten tijdens low density lipoproteïne (LDL) afereze met dextraansulfaat levensbedreigende anafylactoïde reacties. Deze reacties werden vermeden door de behandeling met de ACE-remmer tijdelijk te staken voorafgaand aan elke afereze.

Hemodialysepatiënten

Anafylactoïde reacties zijn gemeld bij patiënten die gedialyseerd werden met high-flux membranen (bijv. AN69®) en gelijktijdig behandeld werden met een ACE-remmer. Bij deze patiënten moet overwogen worden om een ander type van dialysemembraan of een andere klasse van antihypertensiva te gebruiken.

Primair aldosteronisme

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

Zwangerschap

Een behandeling met ACE-remmers mag niet ingesteld worden tijdens de zwangerschap. Tenzij de verdere behandeling met ACE-remmers als noodzakelijk wordt beschouwd, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, overschakelen op alternatieve antihypertensieve behandelingen met een bewezen veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap. Wanneer een zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk worden gestopt en, indien mogelijk, moet een alternatieve behandeling worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Met betrekking tot indapamide:

Hepatische encefalopathie

Wanneer de leverfunctie verstoord is, kunnen thiaziden en daaraan verwante diuretica, met name in geval van verstoorde elektrolytenbalans, hepatische encefalopathie veroorzaken, die zich verder kan ontwikkelen tot hepatisch coma. De toediening van het diureticum moet onmiddellijk gestopt worden als dit zich voordoet.

Gevoeligheid voor licht

Gevallen van overgevoeligheidsreacties voor licht werden gemeld met thiaziden en aanverwante thiazidediuretica (zie rubriek 4.8). Als gevoeligheid voor licht optreedt tijdens de behandeling, is het aanbevolen om de behandeling te stoppen. Als het nodig geacht wordt om het diureticum opnieuw toe te dienen, is het aanbevolen om de blootgestelde huid te beschermen tegen de zon of artificiële UVA.

Voorzorgen bij gebruik

Vaak voorkomend bij perindopril en indapamide:

Nierfunctiestoornis

Bij gevallen van ernstige en matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 60 ml/min) is de behandeling gecontra-indiceerd.

Bij bepaalde hypertensiepatiënten zonder vooraf bestaande duidelijke nierletsels, bij wie nierfunctietesten in het bloed wijzen op functionele nierinsufficiëntie, moet de behandeling gestaakt worden; ze kan mogelijk hervat worden met een lagere dosis of met slechts één van de werkzame bestanddelen.

Bij deze patiënten moet de gebruikelijke medische follow-up een regelmatige controle van de kalium- en creatinewaarden omvatten, twee weken na het begin van de behandeling en daarna eenmaal om de twee maanden wanneer de therapeutische instelling stabiel is. Nierfalen werd voornamelijk gemeld bij patiënten met ernstig hartfalen of onderliggend nierfalen, inclusief nierarteriestenose.

Het geneesmiddel wordt gewoonlijk niet aanbevolen in geval van bilaterale nierarteriestenose of wanneer slechts één nier functioneert.

Hypotensie en water- en elektrolytendepletie

Er is een risico op plotselinge hypotensie als er reeds natriumdepletie bestaat (vooral bij personen met nierarteriestenose). Bijgevolg moet systematisch gecontroleerd worden op klinische tekenen van water- en elektrolytendepletie die kunnen optreden na een intercurrente episode van diarree of braken. Bij dergelijke patiënten moeten de plasma-elektrolyten regelmatig worden gecontroleerd.

Bij uitgesproken hypotensie kan het nodig zijn om een intraveneus infuus met een isotone fysiologische zoutoplossing toe te dienen.

Voorbijgaande hypotensie is geen contra-indicatie voor voortzetting van de behandeling.

Nadat het bloedvolume en de 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 bij patiënten met nierfalen. Zoals bij elk antihypertensivum in combinatie met een diureticum moet de plasmakaliumspiegel regelmatig worden gecontroleerd.

Met betrekking tot perindopril:

Hoest

Een droge hoest is gemeld bij het gebruik van angiotensineconverterende enzymremmers. Kenmerkend voor deze hoest is zijn aanhoudend karakter en zijn verdwijning na staken van de behandeling. Indien dit symptoom optreedt, moet een iatrogene etiologie in overweging worden genomen. Als het toch verkozen wordt om een angiotensineconverterende enzymremmer voor te schrijven, kan een voortzetting van de behandeling overwogen worden.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en verdraagbaarheid van perindopril bij kinderen en adolescenten, afzonderlijk toegediend of in combinatie, zijn niet vastgesteld.

Risico van arteriële hypotensie en/of nierinsufficiëntie (bij hartinsufficiëntie, water en elektrolytdepletie, enz.):

Sterke stimulatie van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem werd waargenomen, vooral bij sterke water- en elektrolytdepletie (streng natriumarm dieet of langdurige behandeling met diuretica), bij patiënten van wie de bloeddruk initieel laag was, bij nierslagaderstenose, congestief hartfalen of cirrose met oedeem en ascites. De blokkade van dit systeem met een ACE-remmer kan daarom, vooral bij de eerste toediening en tijdens de eerste twee weken van de behandeling, een plotse bloeddrukdaling en/of een stijging in de plasmaconcentratie van creatinine veroorzaken, die wijzen op een functionele nierinsufficiëntie. Soms kan dit acuut beginnen, hoewel zelden, en de tijd tot het ontstaan varieert.

In zulke gevallen moet de behandeling bij een lagere dosis worden ingezet en geleidelijk worden verhoogd.

Ouderen

De nierfunctie en de kaliumspiegels moeten bij aanvang van de behandeling gecontroleerd worden. Vervolgens wordt de aanvangsdosis aangepast aan de bloeddrukrespons, vooral in gevallen van water- en elektrolytendepletie, om plotseling optredende hypotensie te voorkomen.

Atherosclerose

Bij alle patiënten bestaat een risico op hypotensie, maar bijzondere voorzichtigheid is vereist bij patiënten met een ischemische hartziekte of cerebrale circulatoire insufficiëntie, bij wie de behandeling met een lage dosering moet worden gestart.

Renovasculaire hypertensie

De behandeling van renovasculaire hypertensie is revascularisatie. Niettemin kunnen angiotensineconverterende enzymremmers een gunstig effect hebben bij patiënten met renovasculaire hypertensie die wachten op een corrigerende chirurgische ingreep of bij wie een dergelijke ingreep niet mogelijk is.

Behandeling met Coperindo is niet geïndiceerd voor patiënten met bekende of vermoede nierslagaderstenose, aangezien de behandeling gestart moet worden in een ziekenhuisomgeving bij een lagere dosering.

Hartfalen/ ernstige hartinsufficiëntie

Bij patiënten met ernstige hartinsufficiëntie (graad IV), is een behandeling met Coperindo 10 mg/2,5 mg niet geschikt aangezien de behandeling gestart moet worden onder medisch toezicht met een lagere aanvangsdosering. Een behandeling met bètablokkers bij hypertensiepatiënten met coronaire insufficiëntie mag niet worden gestopt: de ACE-remmer moet toegevoegd worden aan de bètablokker.

Diabetespatiënten

Bij patiënten met insuline afhankelijke diabetes mellitus (spontane neiging tot verhoogde kaliumspiegels), is behandeling met Coperindo niet geïndiceerd aangezien de behandeling moet worden gestart onder medisch toezicht met een lagere aanvangsdosering.

De glycemiespiegels moeten strikt gecontroleerd worden bij diabetespatiënten die eerder behandeld werden met orale antidiabetica of insuline, met name tijdens de eerste maand van de behandeling met een ACE-remmer (zie rubriek 4.5).

Etnische verschillen

Zoals andere angiotensineconverterende enzymremmers, is perindopril blijkbaar minder effectief om de bloeddruk te verlagen bij negroïde personen dan bij niet-negroïde personen, mogelijk als gevolg van een hogere prevalentie van een lage reninestatus in de negroïde hypertensieve populatie.

Chirurgie/anesthesie

Angiotensineconverterende enzymremmers kunnen hypotensie veroorzaken tijdens anesthesie, vooral wanneer het gebruikte anestheticum een middel met hypotensief vermogen is.

Daarom wordt het aanbevolen om, indien mogelijk, de behandeling met langwerkende angiotensineconverterende enzymremmers zoals perindopril één dag voor de ingreep te stoppen.

Aortastenose of mitraalklepstenose/hypertrofische cardiomyopathie

ACE-remmers moeten met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een obstructie in de bloedafvoer uit het linkerventrikel.

Leverfalen

In zeldzame gevallen zijn ACE-remmers in verband gebracht met een syndroom dat begint met cholestatische geelzucht en evolueert tot fulminante levernecrose en (soms) overlijden. Het mechanisme van dit syndroom is onbekend. Patiënten die ACE-remmers krijgen die geelzucht of uitgesproken verhogingen van de leverenzymen ontwikkelen, moeten de ACE-remmer staken en moeten aangepaste medische follow-up krijgen (zie rubriek 4.8).

Hyperkaliëmie

Er werden stijgingen in de serumspiegel van kalium waargenomen bij sommige patiënten behandeld met ACE-remmers, inclusief perindopril. 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 van ontwikkeling van hyperkaliëmie zijn nierinsufficiëntie, verslechtering van de nierfunctie, hoge leeftijd (> 70 jaar), diabetes mellitus, intercurrente evenementen, vooral uitdroging, acute hartdecompensatie, metabole acidose en patiënten die gelijktijdig kaliumsparende diuretica (bv. spironolacton, eplerenon, triamteren, amiloride...), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutsubstituenten gebruiken of patiënten die andere geneesmiddelen innemen die gepaard gaan met een stijging van de serumkaliumconcentratie (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 aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers.

Het gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica of kaliumbevattende zoutsubstituenten, vooral bij patiënten met een verminderde nierfunctie kan leiden tot een significante stijging van het serumkalium. Hyperkaliëmie kan ernstige, soms fatale ritmestoornissen 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 eerder genoemde middelen noodzakelijk lijkt, moeten ze toch met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt en is er een regelmatige monitoring van de serumkaliumconcentraties aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Met betrekking tot indapamide:

Water- en elektrolytenbalans

Natriumspiegels

De natriumspiegels moeten gecontroleerd worden voor aanvang van de behandeling, en daarna op regelmatige tijdstippen. De daling van de natriumspiegels kan aanvankelijk asymptomatisch zijn en moet daarom regelmatig worden gecontroleerd. Bij oudere patiënten en patiënten met cirrose moet vaker worden gecontroleerd (zie rubrieken 4.8 en 4.9). Elke diuretische behandeling kan een daling van de natriumspiegel veroorzaken, die ernstige gevolgen kan hebben. Hyponatriëmie met hypovolemie kunnen verantwoordelijk zijn voor dehydratie en orthostatistische hypotensie. Gelijktijdig verlies van chloride-ionen kan leiden tot het secundair optreden van compensatoire metabole alkalose; de mate en ernst hiervan zijn gering.

Kaliumspiegels

Kaliumdepletie met hypokaliëmie is een belangrijk risico bij het gebruik van thiazide diuretica en aan thiazide verwante diuretica.

Hypokaliëmie kan spierstoornissen veroorzaken. Er zijn gevallen van rhabdomyolyse gemeld, met name in verband met ernstige hypokaliëmie. Het risico op het optreden van hypokaliëmie (<3,4 mmol/l) moet voorkomen worden bij sommige hoog-risico populaties zoals oudere patiënten en/of personen in een slechte voedingstoestand, ongeacht of ze meerdere geneesmiddelen gebruiken, bij cirrotische patiënten met oedeem en ascites, en bij patiënten met een coronaire aandoening of hartfalen.

Hypokaliëmie verhoogt in dergelijke gevallen de cardiotoxiciteit van hartglycosiden en het risico op ritmestoornissen.

Personen met een verlengd QT-interval hebben ook een risico, ongeacht of de oorzaak congenitaal of iatrogeen is. Hypokaliëmie werkt, net zoals bradycardie, als een uitlokkende factor voor het ontstaan van ernstige ritmestoornissen, in het bijzonder torsades de pointes, die mogelijk fataal zijn.

In alle gevallen is het nodig om de kaliumspiegels vaker te controleren. De eerste meting van de plasmakaliumspiegels moet uitgevoerd worden tijdens de eerste week na aanvang van de behandeling. Indien lage kaliumspiegels worden gemeten, is correctie vereist. Hypokaliëmie die verband blijkt te houden met lage serummagnesiumconcentratie kan refractair zijn voor behandeling, tenzij het serummagnesium wordt gecorrigeerd.

Calciumspiegels

Thiazide diuretica en aan thiazide verwante diuretica kunnen de excretie van calcium in de urine verminderen en een lichte, voorbijgaande stijging van de plasmacalciumspiegels veroorzaken. Duidelijk verhoogde calciumspiegels kunnen verband houden met niet gediagnosticeerde hyperparathyreoïdie. In dergelijke gevallen moet de behandeling worden gestaakt voordat de bijnierfunctie wordt onderzocht.

Plasmamagnesium

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

Bloedglucose

Bij diabetespatiënten is het belangrijk om de bloedglucose te controleren, vooral wanneer de kaliumspiegels laag zijn.

Urinezuur

De neiging tot jichtaanvallen kan toegenomen zijn bij patiënten met hyperuricemie.

Nierfunctie en diuretica

Thiazide diuretica en aan thiazide verwante diuretica zijn alleen optimaal effectief wanneer de nierfunctie normaal is of slechts licht verstoord is (creatininespiegels lager dan ongeveer 25 mg/l, d.i. 220 µmol/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:

$$cl_{Cr} = (140 - \text{leeftijd}) \times \text{lichaamsgewicht} / 0,814 \times \text{plasmacreatininespiegel}$$

Waarbij: de leeftijd in jaren wordt uitgedrukt
het lichaamsgewicht in kg
de plasmacreatininespiegel in micromol/l.

Deze formule geldt voor oudere mannen en moet aangepast worden voor vrouwen door het resultaat met 0,85 te vermenigvuldigen.

Hypovolemie, als gevolg van vocht- en natriumverlies bij aanvang van een behandeling met een diureticum, veroorzaakt een vermindering van de glomerulaire filtratie. Hierdoor kunnen de ureum- en creatininespiegels in het bloed stijgen. Deze tijdelijke functionele nierinsufficiëntie heeft geen negatief gevolg bij patiënten met een normale nierfunctie maar ze kan een vooraf bestaande nierinsufficiëntie verslechteren.

Atleten

Atleten moeten weten dat dit geneesmiddel een werkzame stof bevat die een positieve reactie kan veroorzaken bij dopingtesten.

Choroïdale effusie, acute myopie en secundair geslotenhoekglaucoom

Sulfonamide, of sulfonamidederivaten, kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken, resulterend in choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, tijdelijke myopie en acuut afgesloten kamerhoekglaucoom. Symptomen zijn onder meer een acuut begin van verminderde gezichtsscherpte of oogpijn en treden doorgaans op binnen enkele uren tot weken na het starten van het geneesmiddel. Onbehandeld acuut afgesloten kamerhoekglaucoom kan tot permanent verlies van het gezichtsvermogen leiden. De primaire behandeling is het zo snel mogelijk staken van de behandeling. Overwogen dient te worden of snelle medische of chirurgische behandeling nodig is als de intraoculaire druk niet onder controle is. Risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut afgesloten kamerhoekglaucoom kunnen onder meer een voorgeschiedenis van sulfonamide- of penicilline-allergie zijn.

Hulpstof(fen):

Lactose

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

Natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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 gecombineerd met indapamide samen met lithium wordt niet aanbevolen, maar als de combinatie noodzakelijk blijkt te zijn, moeten de serumlithiumspiegels zorgvuldig gecontroleerd worden (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik dat extra voorzichtigheid vereist:

- **Baclofen:** Versterking van het antihypertensieve effect. Regelmatige controle van de bloeddruk en indien nodig aanpassing van de dosis van het antihypertensivum.
- **Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) (inclusief acetylsalicylzuur ≥ 3 g/dag) :** wanneer ACE-remmers gelijktijdig met niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (bijv. acetylsalicylzuur in ontstekingsremmende doseringsschema's, COX-2 remmers en niet-selectieve NSAID's) worden toegediend, kan een vermindering van het antihypertensief effect optreden. Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en NSAID's kan leiden tot een verhoogd risico op verslechtering van de

nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen, en een verhoging van het serumkalium, in het bijzonder bij patiënten met een reeds bestaande slechte nierfunctie. Deze combinatie moet met voorzichtigheid worden toegediend, vooral bij ouderen. De patiënten moeten correct gehydrateerd worden en er moet overwogen worden om de nierfunctie te controleren na het instellen van de gelijktijdige behandeling, en regelmatig daarna.

Gelijktijdig gebruik dat enige voorzichtigheid vereist:

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

Met betrekking tot perindopril:

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensinealdosteronsysteem (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:

Hoewel de serumkaliumspiegel doorgaans binnen normale grenswaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met Coperindo behandeld worden. Sommige geneesmiddelen of therapeutische klassen kunnen het optreden van hyperkaliëmie verhogen: aliskiren, kaliumzouten, kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamtereen of amiloride), ACE-remmers, angiotensine-II receptorenantagonisten, NSAID's, heparinen, 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 Coperindo en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Indien gelijktijdig gebruik aangewezen is, moeten ze met voorzorg en frequente controle van de serumkaliumspiegel gebruikt worden.

Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3):

- **Aliskiren:** Bij diabetici of patiënten met een nierfunctiestoornis, risico van hyperkaliëmie, verslechtering van de nierfunctie en verhoging van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

- **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).

Sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na het innemen van de laatste dosis perindopril worden gestart. Perindopril-therapie mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.4).

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

- **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 andere patiënten dan diabetici of patiënten met nierfunctiestoornis, risico van hyperkaliëmie, verslechtering van de nierfunctie en verhoging van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit (zie rubriek 4.4).

- **Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en angiotensine receptorblokkers:** 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 enkelvoudig renine-angiotensine-aldosteronsysteemmiddel. Dubbele blokkering (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, kaliumspiegels en bloeddruk (zie rubriek 4.4).

- **Estramustine:** Risico van verhoogde bijwerkingen zoals angioneurotisch oedeem (angiooedeem).

- **Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers**

Hyperkaliëmie (mogelijk dodelijk), met name in combinatie met nierfunctiestoornis (additieve hyperkaliëmie effecten). De combinatie van perindopril met de bovenvermelde 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 gemonitord. Voor gebruik van spironolacton bij hartfalen, zie de rubriek "Combinaties waarbij men extra voorzichtig moet zijn".

Gelijktijdig gebruik dat extra voorzichtigheid vereist:

- **Antidiabetica (insuline, orale hypoglycaemica):** Epidemiologische onderzoeken hebben aangetoond dat gelijktijdige toediening van ACE-remmers en antidiabetica (insuline, orale hypoglycaemica) een verhoogd bloedglucose-verlagend effect kunnen veroorzaken met een risico op hypoglykemie. Het optreden van dit verschijnsel leek waarschijnlijker tijdens de eerste weken van combinatiebehandeling bij patiënten met nierfunctiestoornis.
- **Niet-kaliumsparende diuretica:** Patiënten op diuretica 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, 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 hetzij 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 (creatininespiegels) worden gecontroleerd tijdens de eerste paar weken van behandeling met ACE-remmers.
- **Kaliumsparende diuretica (eplerenon, spironolacton):** Met eplerenon of spironolacton in doses tussen 12,5 mg tot 50 mg per dag en ACE-remmers in lage doses:
Bij de behandeling van hartfalen klasse II-IV (NYHA) met een ejection fractie <40 % en eerder behandeld met ACE-remmers en lisdiuretica, risico van hyperkaliëmie, mogelijk letaal, met name in geval van het niet in acht nemen van de voorschrijfaanbevelingen voor deze combinatie.
Controleer, alvorens aan te vangen met de combinatie, op de afwezigheid van hyperkaliëmie en nierfunctiestoornis.
Eens per week in de eerste maand van de behandeling aan het begin en daarna maandelijks nauwlettend controleren van de kaliëmie en creatinemie wordt aanbevolen.

Gelijktijdig gebruik dat enige voorzichtigheid vereist:

- **Antihypertensiva en vasodilatoren:** Gelijktijdig gebruik kan de hypotensieve effecten van perindopril versterken. Gelijktijdig gebruik met nitroglycerine en andere nitraten of andere vasodilatoren, kunnen de bloeddruk verder verlagen.
- **Allopurinol, cytostatica of immunosuppressiva, systemische corticosteroiden of procainamide:** Gelijktijdige toediening met ACE-remmers kan leiden tot een verhoogd risico op leukopenie (zie rubriek 4.4).
- **Anesthetica:** ACE-remmers kunnen de bloeddrukverlagende effecten van bepaalde anesthetica versterken (zie rubriek 4.4).
- **Sympathomimetica:** Sympathomimetica kunnen de antihypertensieve effecten van ACE-remmers verminderen.

- **Goud:** Nitritoïde reacties (symptomen omvatten rood worden van het gezicht, misselijkheid, braken en hypotensie) zijn zelden gemeld bij patiënten die gelijktijdig behandeld werden met goudinjecties (natrium aurothiomalaat) en een ACE-remmer, inclusief perindopril.
- **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.

Met betrekking tot indapamide:

Gelijktijdig gebruik dat extra voorzichtigheid vereist:

- **Geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen veroorzaken:** Omwille van het risico op hypokaliëmie, moet indapamide met voorzichtigheid toegediend worden in combinatie met 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, sultopide, tiapride),
butyrofenonen ((bijv. droperidol, haloperidol),
andere antipsychotica ((bijv. pimozide);
andere middelen ((bijv. bepridil, cisapride, difemanil, erythromycine IV, halofantrine, mizolastine, moxifloxacin, pentamidine, sparfloxacine, vincamine IV, methadon, astemizol, terfenadine).Preventie van lage kaliumspiegels en correctie indien nodig: controle van het QT-interval.
- **Kaliumverlagende geneesmiddelen:** amfotericine B (intraveneus), glucocorticoïden en mineralocorticoïden (systemisch), tetracosactide, prikkelende laxemiddelen: Verhoogd risico op lage kaliumspiegels (additief effect). Controle van de kaliumspiegels en correctie indien nodig; bij behandeling met hartglycosiden is bijzondere aandacht vereist. Er moeten niet-prikkelende laxemiddelen worden gebruikt.
- **Digitalispreparaten:** hypokaliëmie en/of hypomagnesiëmie begunstigen de toxische effecten van digitalis. Monitoring van plasmakalium, magnesium en ECG, en indien nodig, aanpassing van de behandeling wordt aanbevolen.
- **Allopurinol:** gelijktijdige behandeling met indapamide kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties op allopurinol - verhogen.

Gelijktijdig gebruik dat enige voorzichtigheid vereist:

- **Kaliumsparende diuretica (amiloride, spironolacton, triamteren):** Niettegenstaande rationale combinaties adequaat zijn bij bepaalde patiënten, kunnen hypokaliëmie, of hyperkaliëmie optreden (vooral bij diabetespatiënten of patiënten met nierfalen). Plasmakaliumspiegel en het ECG moeten regelmatig worden gecontroleerd en, indien noodzakelijk, de behandeling herzien.
- **Metformine:** Melkzuuracidose door metformine, als gevolg van een mogelijke functionele nierinsufficiëntie in verband met diureticagebruik, in het bijzonder van lisdiuretica. Gebruik geen metformine wanneer de plasmacreatinewaarden hoger zijn dan 15 mg/liter (135 micromol/liter) bij mannen en hoger dan 12 mg/liter (110 micromol/liter) bij vrouwen.
- **Jodiumhoudende contraststoffen:** In gevallen van dehydratie als gevolg van diuretica bestaat er een verhoogd risico op acute nierinsufficiëntie, vooral bij gebruik van hoge dosissen jodiumhoudend contrastmiddel. De patiënt moet worden gerehydrateerd voordat de jodiumhoudende stof wordt toegediend.
- **Calcium (zouten):** Risico op verhoogde calciumspiegels als gevolg van de verminderde eliminatie van calcium in de urine.
- **Ciclosporine, tacrolimus:** Kans op verhoogde creatininespiegels zonder verandering van de ciclosporineconcentratie in de circulatie, zelfs indien er geen zout- en waterdepletie is.
- **Corticosteroiden, tetracosactide (systemisch):** Vermindering van het antihypertensief effect (zout- en waterretentie door corticosteroiden).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Gezien de effecten van de individuele componenten in dit combinatieproduct op de zwangerschap en de borstvoeding, wordt Coperindo niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Coperindo is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en het derde trimester van de zwangerschap.

Coperindo wordt niet aanbevolen tijdens de borstvoedingsperiode. Daarom moet een beslissing worden genomen om de borstvoeding ofwel Coperindo 10 mg/2,5 mg stop te zetten, rekening houdende met het belang van die behandeling voor de moeder.

Zwangerschap

Met betrekking tot perindopril:

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

De epidemiologische gegevens in verband met het risico op teratogene effecten na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap, waren niet doorslaggevend; een lichte verhoging van het risico kan echter niet worden uitgesloten. Tenzij de voortzetting van de behandeling met de ACE-remmer noodzakelijk wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, overgezet worden op een alternatieve antihypertensieve behandeling met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap. Als zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt worden, en moet, indien nodig, gestart worden met een alternatieve behandeling.

Het is bekend dat blootstelling aan ACE-remmers tijdens het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydramnïe, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) bij de mens kan induceren (zie rubriek 5.3). Indien blootstelling aan ACE-remmers vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

Pasgeborenen van wie de moeder ACE-remmers heeft gebruikt, moeten nauwkeurig gecontroleerd worden op hypotensie (zie rubrieken 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 van de moeder en de uteroplacentaire bloedstroom verminderen, wat kan leiden tot foetoplacentaire ischemie en groeivertraging.

Uit dierproeven blijken geen directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg wordt het gebruik van indapamide tijdens de zwangerschap bij voorkeur vermeden.

Borstvoeding

Coperindo wordt niet aanbevolen tijdens de borstvoedingsperiode.

Met betrekking tot perindopril:

Aangezien geen informatie beschikbaar is over het gebruik van perindopril tijdens de borstvoeding, wordt perindopril niet aanbevolen en alternatieve behandelingen met een beter vastgesteld veiligheidsprofiel tijdens

de borstvoedingsperiode, moeten verkozen worden, vooral wanneer borstvoeding wordt gegeven aan een pasgeboren of te vroeg geboren baby.

Met betrekking tot indapamide:

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van indapamide / metabolieten in moedermelk. Overgevoeligheid voor sulfonamide-derivaten en hypokaliëmie kunnen optreden. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Indapamide is nauw verwant aan thiazidediuretica die tijdens de borstvoeding in verband zijn gebracht met een afname of zelfs onderdrukking van de lactatie. Indapamide wordt niet aanbevolen tijdens de borstvoedingsperiode.

Vruchtbaarheid

Vaak voorkomend bij perindopril en indapamide

Uit onderzoeken naar reproductietoxiciteit is geen effect op de vruchtbaarheid van vrouwelijke en mannelijke ratten gebleken (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 werkzame bestanddelen, afzonderlijk of gecombineerd in Coperindo, hebben geen invloed op het vermogen om voertuigen te besturen of machines te gebruiken, maar individuele reacties als gevolg van een lage bloeddruk kunnen optreden bij sommige patiënten, vooral bij aanvang van de behandeling of in combinatie met een ander antihypertensivum.

Als gevolg daarvan kan de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen, negatief beïnvloed zijn.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De toediening van perindopril remt het renine-angiotensine-aldosteronsysteem en neigt het kaliumverlies veroorzaakt door indapamide te verminderen. Zes procent van de patiënten die behandeld worden met Perindopril/Indapamide ontwikkelt hypokaliëmie (kaliumspiegel < 3,4 mmol/l).

De meest voorkomende bijwerkingen zijn:

- met perindopril : duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie, dysgeusie, verstoord gezichtsvermogen, duizeligheid, oorsuizen, hypotensie, hoest, dyspneu, buikpijn, constipatie, dyspepsie, diarree, misselijkheid, braken, jeuk, uitslag, spierspasmen en asthenie.
- met indapamide : hypokaliëmie, overgevoeligheidsreacties, vooral dermatologische, bij patiënten met een aanleg voor allergische en astmatische reacties en maculopapulaire huiduitslag.

b. Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd tijdens klinische studies en post-marketing gebruik. Bijwerkingen werden gerangschikt onder de volgende frequenties:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$ tot $<1/10$); Soms ($\geq 1/1000$ tot $<1/100$); Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $<1/1000$), 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	Rhinitis	Zeer zelden	-

aandoeningen			
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
	Thrombocytopenie (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Zeer zelden
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoelighedsreacties, hoofdzakelijk dermatologisch, bij personen met aanleg voor allergische en astmatische reacties	-	Vaak
Endocriene aandoeningen	Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)	Zelden	-
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie	-	Vaak
	Hypoglykemie (zie rubrieken 4.4 en 4.5)	Soms*	-
	Hyperkaliëmie, reversibel bij stopzetten	Soms*	-
	Hyponatriëmie (zie rubriek 4.4)	Soms*	Soms
	Hypochloremie	-	Zelden
	Hypomagnesiëmie	-	Zelden
	Hypercalciëmie	-	Zeer zelden
Psychische stoornissen	Gemoedsstoornissen	Soms	-
	Slaapstoornissen	Soms	-
	Depressie	Soms*	-
	Verwardheid	Zeer zelden	-
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid	Vaak	-
	Hoofdpijn	Vaak	Zelden
	Paresthesieën	Vaak	Zelden
	Dysgeusie	Vaak	-
	Somnolentie	Soms*	-
	Syncope	Soms*	Niet bekend
	Beroerte, eventueel secundair aan overmatige hypotensie in bepaalde hoog-risico populaties (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-
	In geval van leverinsufficiëntie kan hepatische encefalopathie ontstaan (zie rubrieken 4.3 en 4.4)	-	Niet bekend
Oogaandoeningen	Visuele stoornissen	Vaak	Niet bekend
	Choroïdale effusie, acute myopie en secundair nauwe-kamerhoekglaucoom (zie rubriek 4.4)	-	Niet bekend
	Wazig zicht	-	Niet bekend
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vertigo	Vaak	Zelden
	Tinnitus	Vaak	-
Hartaandoeningen	Palpitaties	Soms*	-
	Tachycardie	Soms*	-
	Angina pectoris (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-
	Aritmie (inclusief bradycardie, ventriculaire tachycardie, atriumfibrillatie)	Zeer zelden	Zeer zelden
	Myocardinfarct met name ernstig in bepaalde hoog-risico populaties (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-

	Torsades de pointes (potentieel fataal) (zie rubrieken 4.4 en 4.5)	-	Niet bekend
Bloedvataandoeningen	Hypotensie (en effecten gerelateerd aan hypotensie) (zie rubriek 4.4)	Vaak	Zeer zelden
	Vasculitis	Soms*	-
	Overmatig blozen	Zelden*	-
	Raynaud-fenomeen	Niet bekend	-
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoest (zie rubriek 4.4)	Vaak	-
	Dyspneu	Vaak	-
	Bronchospasmen	Soms	-
	Eosinofielenpneumonie	Zeer zelden	-
Maagdarmsstelselaandoeningen	Abdominale pijn	Vaak	-
	Constipatie	Vaak	Zelden
	Diarree	Vaak	-
	Dyspepsie	Vaak	-
	Misselijkheid	Vaak	Zelden
	Braken	Vaak	Soms
	Droge mond	Soms	Zelden
	Pancreatitis	Zeer zelden	Zeer zelden
	Intestinaal angio-oedeem	Zeer zelden	-
Lever- en galaandoeningen	Hepatitis (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Niet bekend
	Abnormale leverfunctie	-	Zeer zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus	Vaak	-
	Uitslag	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
	Pemfigoïd	Soms*	-
	Erythema multiforme	Zeer zelden	-
	Toxische epidermale necrolyse	-	Zeer zelden
	Stevens Johnson syndroom	-	Zeer zelden
	Aggravatie van psoriasis	Zelden*	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierspasmen	Vaak	Niet bekend
	Mogelijke verergering van bestaande acute verspreide lupus erythematosus	-	Niet bekend
	Artralgie	Soms*	-
	Myalgie	Soms*	Niet bekend
	Spierzwakte	-	Niet bekend
	Rabdomyolyse	-	Niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen	Nierfalen	Soms	Zeer zelden
	Acuut nierfalen	Zelden	Zeer zelden
	Anurie/oligurie	Zelden*	-
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Erectiestoornis	Soms	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie	Vaak	-
	Pijn in de borst	Soms*	-
	Malaise	Soms*	-

	Perifeer oedeem	Soms*	-
	Pyrexie	Soms*	-
	Vermoeidheid	-	Zelden
Onderzoeken	Verhoogd bloedureum.	Soms*	-
	Verhoogd bloedcreatinine	Soms*	-
	Verhoogd bloedbilirubine	Zelden	-
	Verhoogde leverenzymen	Zelden	Niet bekend
	Verlaagd hemoglobine en verlaagd hematocriet (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-
	Verhoogd bloedglucose	-	Niet bekend
	Verhoogd bloedurinezuur	-	Niet bekend
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Verlengd QT interval op elektrocardiogram (zie rubrieken 4.4 en 4.5)	-	Niet bekend
	Vallen	Soms*	-

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

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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - www.fagg.be - Afdeling Vigilantie - Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Symptomen

De meest waarschijnlijke bijwerking in gevallen van overdosering is hypotensie, soms geassocieerd met misselijkheid, braken, krampen, duizeligheid, slaperigheid, mentale verwardheid, oligurie die kan evolueren tot anurie (vanwege hypovolemie). Stoornissen in de zout- en waterbalans (lage natriumconcentraties, lage kaliumconcentraties) kunnen voorkomen.

Behandeling

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

Indien sterke bloeddrukdaling optreedt, kan deze behandeld worden door de patiënt op zijn rug met het hoofd omlaag te leggen. Indien nodig kan een intraveneuze infusie van een isotone zoutoplossing worden gegeven of kan een andere methode van volume-expansie worden toegepast.

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

Coperindo is een combinatie van perindopriltoosilaat zout, een angiotensine-converterende enzymremmer, en indapamide, een chloorsulfamoyl diureticum. Het middel ontleent zijn farmacologische eigenschappen aan deze van de afzonderlijke componenten en aan de additieve synergetische werking van de combinatie van beide producten.

Werkingsmechanisme

Met betrekking tot perindopril:

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

Dit resulteert in:

- een daling van de aldosteronsecretie,
 - een toename van de plasmarenineactiviteit, aangezien aldosteron niet langer een negatieve feedback uitoefent,
 - vermindering van de totale perifere weerstand, met een preferentiële werking op het vaatbed in de spieren en de nieren, zonder geassocieerde zout- en waterretentie of reflxtachycardie, bij chronische behandeling.
- De antihypertensieve werking van perindopril treedt ook op bij patiënten met lage of normale renineconcentraties.

Perindopril werkt via zijn actieve metaboliet, perindopriilaat. De andere metabolieten zijn inactief.

Perindopril vermindert de hartarbeid:

- door een vaatverwijdend effect op de venen, wellicht veroorzaakt door veranderingen in het metabolisme van de prostaglandines: vermindering van de preload,
- door een daling van de perifere totale weerstand: daling van de afterload.

Studies uitgevoerd bij patiënten met hartinsufficiëntie toonden:

- een daling van de vullingsdruk in het linker- en rechterventrikel,
- een daling van de totale perifere vaatweerstand,
- een toename van het hartminuutvolume en een verbetering van de cardiale index,
- een toename van de lokale doorbloeding in de spieren.

Ook de resultaten van inspanningstesten waren verbeterd.

Met betrekking tot indapamide:

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

Farmacodynamische effecten

Met betrekking tot Coperindo:

Coperindo heeft bij hypertensieve patiënten, ongeacht de leeftijd, een dosisafhankelijk antihypertensief effect op de diastolische en systolische arteriële bloeddruk in liggende of staande houding.

In PICXEL, een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde actieve gecontroleerde studie, werd het effect van de perindopril/indapamide combinatie op LVH echografisch onderzocht en vergeleken met enalapril monotherapie.

In PICXEL werden 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 aan 2,5 mg perindopril arginine of perindopriltoosilaat)/indapamide 0,625 mg of naar enalapril 10 mg eenmaal daags gedurende een jaar behandeling. De dosis werd aangepast in functie van de bloeddrukcontrole, tot perindopril tert-butylamine 8 mg (equivalent aan 10 mg perindopril arginine of perindopriltoosilaat) en indapamide 2,5 mg of enalapril 40 mg eenmaal daags. Slechts 34% van de personen bleef behandeld met perindopril tert-butylamine 2 mg (equivalent aan 2,5 mg perindopril arginine of perindopriltoosilaat)/indapamide 0,625 mg (versus 20% met enalapril 10 mg).

Aan het einde van de behandeling was de LVMI significant meer gedaald in de perindopril/indapamide groep (-10,1 g/m²) dan in de enalapril groep (-1,1 g/m²) in de totaal 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 aan 10 mg perindopril tosilate / 2,5 mg indapamide).

Wat de bloeddruk betreft was het geraamde gemiddelde verschil tussen de groepen in de gerandomiseerde populatie respectievelijk -5,8 mmHg (95% BI (-7,9, -3,7), p < 0,0001) voor de systolische bloeddruk en -2,3 mmHg (95% BI (-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 graden van hypertensie: licht tot matig of ernstig. Een daling van de systolische en diastolische arteriële bloeddruk wordt waargenomen in liggende en staande houding.

De antihypertensieve werking na toediening van een enkelvoudige dosis is maximaal tussen 4 en 6 uur en houdt 24 uur aan.

Na 24 uur is er nog een hoge graad van residuele blokkering van het angiotensineconverterende enzym, ongeveer 80%.

Bij patiënten die een respons vertonen, wordt een genormaliseerde bloeddruk bereikt na één maand en deze blijft behouden zonder tachyfylixie.

Stopzetting van de behandeling leidt niet tot een rebound effect op de hypertensie.

Perindopril heeft vasodilaterende eigenschappen en herstelt de elasticiteit van de grote arteriële stammen, corrigeert histomorfometrische veranderingen in weerstandsarteriën en vermindert de linkerventrikelhypertrofie. Indien nodig leidt de toevoeging van een thiazide diureticum tot een additief synergetisch effect.

De combinatie van een angiotensineconverterende enzymremmer met een thiazide diureticum vermindert het risico op hypokaliëmie, dat geassocieerd is met het gebruik van het diureticum alleen.

Met betrekking tot indapamide:

Indapamide, als monotherapie, heeft een antihypertensief effect dat 24 uur aanhoudt. Dit effect treedt op bij dosissen waarbij de diuretische eigenschappen minimaal zijn.

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

Indapamide vermindert linkerventrikelhypertrofie.

Als een bepaalde dosis van een thiazide diureticum en aan thiazide verwante diuretica overschreden is, bereikt het antihypertensieve effect een plateau, terwijl de bijwerkingen blijven toenemen. Als de behandeling ineffectief is, moet de dosis niet verhoogd worden.

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

- geen effect heeft op het lipidenmetabolisme: triglyceriden, LDL-cholesterol en HDL-cholesterol,
- geen effect heeft op het koolhydraatmetabolisme, zelfs bij hypertensiepatiënten met diabetes.

Klinische gegevens uit het dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS):

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)) onderzochten het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer en een angiotensine-II-receptorblokker.

ONTARGET was een studie die werd uitgevoerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire of cerebrovasculaire ziekte, of type 2 diabetes mellitus geassocieerd met tekenen van eindorgaanschade. VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met type 2 diabetes mellitus en diabetische nefropathie.

Deze studies toonden geen significant gunstig effect op de renale en/of cardiovasculaire parameters en de mortaliteit, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierletsels en/of hypotensie in vergelijking met monotherapie werd waargenomen.

Gezien hun vergelijkbare farmacodynamische eigenschappen, zijn deze resultaten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine-II-receptorblokkers.

ACE-remmers en angiotensine-II-receptorblokkers mogen bijgevolg niet gelijktijdig toegediend worden bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was a studie die ontworpen werd om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan een standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine-II-receptorblokker te evalueren bij patiënten met type 2 diabetes mellitus en een chronische nierziekte, cardiovasculaire ziekte of beide. De studie werd vroegtijdig stopgezet omwille van een verhoogd risico op ongewenste effecten. Cardiovasculair overlijden en beroerte kwamen allebei numeriek vaker voor in de aliskiren groep dan in de placebogroep en bijwerkingen en ernstige bijwerkingen van belang (hyperkaliëmie, hypotensie en nierfunctiestoornis) werden vaker gemeld in de aliskiren groep dan in de placebogroep.

Pediatrie patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Coperindo bij kinderen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Met betrekking tot perindopril/indapamide:

De gecombineerde toediening van perindopril en indapamide verandert hun farmacokinetische eigenschappen niet in vergelijking met toediening van deze middelen afzonderlijk.

Met betrekking tot perindopril:

Absorptie en bio-beschikbaarheid

Perindopril wordt na orale toediening snel geabsorbeerd en binnen 1 uur wordt de piekconcentratie bereikt. De plasmahalfwaardetijd van perindopril is 1 uur. Aangezien de inname van voedsel de omzetting in perindopriilaat, en bijgevolg de biologische beschikbaarheid, vermindert, moet perindopril 's morgens voor de maaltijd worden toegediend als enkelvoudige eenmaal daagse dosis.

Distributie

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

Biotransformatie

Perindopril is een prodrug. Zevenentwintig procent van de toegediende dosis perindopril bereikt de bloedbaan onder de vorm van de actieve metaboliet perindopriilaat. Behalve het actieve perindopriilaat produceert perindopril vijf andere metabolieten, die allemaal inactief zijn. De maximale plasmaconcentratie van perindopriilaat wordt binnen 3 tot 4 uur bereikt.

Eliminatie

Perindopriilaat wordt via de urine uitgescheiden en de eliminatie-halfwaardetijd van het niet-gebonden deel is ongeveer 17 uur, waarbij de steady-state binnen 4 dagen wordt bereikt.

Lineariteit/non-lineariteit

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

Bijzondere populaties

Ouderen

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

Nierinsufficiëntie

Een aanpassing van de dosering bij nierinsufficiëntie is wenselijk in functie van de graad van nierfunctiestoornis (creatinineklaring).

In geval van dialyse

De dialyseklaring van perindopriilaat bedraagt 70 ml/min.

Cirrose

De kinetiek van perindopril is gewijzigd bij patiënten met cirrose: de leverklaring van de oorspronkelijke stof is met de helft verminderd. De hoeveelheid gevormd perindopriilaat is echter niet verminderd en bijgevolg is er geen dosisaanpassing nodig (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Met betrekking tot indapamide:

Absorptie

Indapamide wordt snel en volledig geresorbeerd vanuit de digestieve tractus.

De piekplasmaconcentratie 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 gebeurt voornamelijk via de urine (70% van de dosis) en de feces (22%), onder de vorm van inactieve metabolieten.

Bijzondere populaties

Nierinsufficiëntie:

De farmacokinetiek is ongewijzigd bij patiënten met nierinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Perindopril/indapamide heeft een iets grotere toxiciteit dan deze van zijn afzonderlijke componenten. Bij ratten lijken de renale effecten niet versterkt te zijn. Bij honden echter, leidt de combinatie tot gastro-intestinale toxische effecten, en maternotoxiciteit bij ratten zonder enige teratogene werking.

Deze ongewenste effecten doen zich echter alleen voor bij dosissen waarbij een zeer duidelijke veiligheidsmarge in acht genomen wordt, in vergelijking met de gebruikte therapeutische dosissen.

Met betrekking tot perindopril:

In de chronische orale toxiciteitsstudies (ratten en apen), was het targetorgaan de nieren, met reversibele letsels.

Er werd geen mutageniteit waargenomen bij *in vitro* of *in vivo* studies.

De reproductieve toxicologische studies (ratten, muizen, konijnen en apen) toonden geen tekens van embryotoxiciteit of teratogeniciteit. Maar, de angiotensine converterend-enzym remmers als klasse, bleken nadelige effecten te hebben op de laattijdige foetale ontwikkeling, wat aanleiding gaf tot foetaal overlijden en congenitale effecten bij knaagdieren en konijnen: er werden nierletsels waargenomen, alsook een toename van de peri- en postnatale mortaliteit. De vruchtbaarheid werd niet aangetast bij mannelijke of vrouwelijke ratten.

Er werd geen carcinogeniciteit waargenomen in lange termijn studies 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 toxiciteitsonderzoeken met indapamide intraveneus of intraperitonaal toegediend, waren gerelateerd aan de farmacologische werking van indapamide, d.w.z. bradypnoea en perifere vasodilatatie.

De reproductieve toxicologische studies toonden geen tekens van embryotoxiciteit of teratogeniciteit en de vruchtbaarheid werd niet negatief beïnvloed.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern:

Lactosemonohydraat

Maïszetmeel

Natriumwaterstofcarbonaat

Gepregelatineerd (maïs)zetmeel

Povidon K30

Magnesiumstearaat (E572)

Filmomhulling:

Poly(vinyl alcohol) - gedeeltelijk gehydrolyseerd (E1203)

Titaandioxide E171

Macrogol/PEG 3350 (E1521)

Talk (E553b)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

28 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De tablettencontainer zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte, opake PP-tablettencontainers met witte, opake PE-stop met droogmiddel, voorzien van een verzegelde polyethyleen flow reducer die 30, 50, 60 (2x30), 90 (3x30) of 100 (2x50) filmomhulde tabletten bevatten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Teva GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Duitsland

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

BE502791

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21-nov-2016

Datum van laatste verlenging: 01-apr-2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 01/2026

Datum van goedkeuring van de tekst: 01/2026.