

SAMENVATTING VAN DE PRODUKTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Perindopril/Indapamide Sandoz 2 mg/0,625 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 2,00 mg perindopril erbumine, equivalent aan 1,669 mg perindopril, en 0,625 mg indapamide.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 42,4 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Witte, langwerpige, biconvexe tablet met aan één kant een breukstreep en de inscriptie PI (breukstreep tussen P en I).

De breukstreep dient niet om de tablet te breken.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Essentiële hypertensie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De gebruikelijke dosering is één tablet Perindopril/Indapamide Sandoz per dag die in één keer wordt toegediend, bij voorkeur 's morgens en voorafgaand aan een maaltijd. Als de bloeddruk na een maand behandeling niet onder controle is, mag de dosis worden verdubbeld.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen (zie rubriek 4.4)

De behandeling moet worden gestart in de normale dosering van één tablet Perindopril/Indapamide Sandoz per dag.

Nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

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

Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30–60 ml/min), dient de maximale dosering één tablet Perindopril/Indapamide Sandoz per dag te zijn. Bij patiënten met een creatinineklaring gelijk aan of hoger dan 60 ml/min hoeft de dosering niet te worden aangepast. Bij de gebruikelijke medische follow-up wordt het creatinine en kalium frequent gecontroleerd.

Leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2)

Bij ernstige leverinsufficiëntie is de behandeling gecontra-indiceerd.

Bij patiënten met een matige leverinsufficiëntie hoeft de dosering niet te worden aangepast.

Pediatrische patiënten

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

Perindopril/Indapamide Sandoz mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten.

Wijze van toediening

Oraal gebruik

4.3 Contra-indicaties

Met betrekking tot perindopril:

- overgevoeligheid voor perindopril of een andere ACE-remmer;
- voorgeschiedenis met angio-oedeem (oedeem van Quincke) bij een vroegere behandeling met een ACE-remmer (zie rubriek 4.4);
- hereditair/idiopathisch angio-oedeem;
- tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6);
- gelijktijdig gebruik van Perindopril/Indapamide Sandoz en geneesmiddelen die aliskiren bevatten is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of verminderde nierfunctie (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1);
- gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met Perindopril/Indapamide Sandoz mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie ook rubriek 4.4 en 4.5);
- extracorporele behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken (zie rubriek 4.5);
- aanzienlijke bilaterale nierarteriostenose of stenose van de arterie naar de enige functionerende nier (zie rubriek 4.4).

Met betrekking tot indapamide:

- overgevoeligheid voor indapamide of andere sulfonamiden;
- ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 30 ml/min);
- hepatische encefalopathie;
- ernstige leverinsufficiëntie;
- hypokaliëmie;

- in het algemeen wordt dit geneesmiddel niet aangeraden in combinatie met niet-antiarritmica die torsades de pointes veroorzaken (zie rubriek 4.5);
- borstvoeding (zie rubriek 4.6).

Met betrekking tot Perindopril/Indapamide Sandoz:

Overgevoeligheid voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Bij gebrek aan voldoende therapeutische ervaring mag Perindopril/Indapamide Sandoz niet worden gebruikt bij:

- dialysepatiënten;
- patiënten met onbehandeld gedecompenseerd hartfalen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik **Bijzondere waarschuwingen**

Met betrekking tot perindopril en indapamide:

Voor het combinatiepreparaat Perindopril/Indapamide Sandoz met de lage dosis van beide componenten is geen significante vermindering van bijwerkingen aangetoond in vergelijking met de laagste goedgekeurde dosis van de afzonderlijke componenten, behalve voor hypokaliëmie (zie rubriek 4.8). Een hogere frequentie van idiosyncratische reacties kan niet worden uitgesloten als de patiënt tegelijkertijd wordt blootgesteld aan twee antihypertensiva die hij/zij nog niet eerder heeft ingenomen. Om dat risico te beperken moet de patiënt zorgvuldig worden gecontroleerd.

Lithium

Gecombineerde behandeling met lithium en het combinatiepreparaat perindopril/indapamide wordt gewoonlijk niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Met betrekking tot perindopril:

Dubbele remming van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Er zijn gegevens die erop wijzen dat het gelijktijdige gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie of verminderde nierfunctie (met inbegrip van acuut nierfalen) verhoogt. De dubbele remming van het RAAS door het gecombineerde gebruik van een ACE-remmer, een angiotensine II-receptorantagonist of aliskiren wordt daarom afgeraden (zie rubriek 4.5 en 5.1).

Als een behandeling met dubbele remming als absoluut noodzakelijk wordt beschouwd, dient deze behandeling onder toezicht van een medisch specialist te worden uitgevoerd en dienen de nierfunctie, de elektrolyten en de bloeddruk frequent en zorgvuldig gecontroleerd te worden. ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet tegelijkertijd aan patiënten met diabetische nefropathie te worden toegediend.

Kaliumsparende geneesmiddelen, kaliumsupplementen of kaliumhoudende zoutvervangers

Gecombineerde behandeling met perindopril en kaliumsparende geneesmiddelen, kaliumsupplementen of kaliumhoudende zoutvervangers wordt gewoonlijk afgeraden (zie rubriek 4.5).

Neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie/anemie

Er is bij patiënten die met ACE-remmers zijn behandeld, melding gemaakt van neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie. Bij patiënten met een normale nierfunctie en zonder complicerende factoren treedt neutropenie zelden op. Perindopril moet buitengewoon voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met een vasculaire bindweefselaandoening, bij behandeling met immunodepressiva, bij behandeling met allopurinol of procaïnamide of een combinatie van die complicerende factoren, vooral bij een vooraf bestaande nierinsufficiëntie. Bij sommige van deze patiënten zijn ernstige infecties opgetreden, die in enkele gevallen niet reageerden op intensieve behandeling met antibiotica. Als perindopril bij zulke patiënten wordt gebruikt, dient het aantal witte bloedcellen periodiek te worden gecontroleerd en dienen patiënten te worden geïnstrueerd om aanwijzingen voor infectie te melden (bv. keelpijn, koorts) (zie rubriek 4.5 en 4.8).

Renovasculaire hypertensie

Er is een verhoogd risico op hypotensie en nierinsufficiëntie wanneer patiënten met bilaterale nierarteriestenose of stenose van de arterie naar de nog enige functionerende nier, worden behandeld met een ACE-remmer (zie rubriek 4.3). Behandeling met diuretica kan een bijdragende factor zijn. Er kan nierfunctieverlies optreden bij slechts kleine veranderingen in het serumcreatinine, ook bij patiënten met unilaterale nierarteriestenose.

Overgevoeligheid/angio-oedeem

Er zijn bij patiënten die met remmers van het angiotensine-converterende enzym, zoals perindopril, zijn behandeld zeldzame gevallen van angio-oedeem van het gezicht, de extremiteiten, de lippen, de tong, de glottis en/of de larynx gemeld (zie rubriek 4.8). Dat kan op elk moment tijdens de behandeling optreden. In dergelijke gevallen moet de behandeling met perindopril meteen worden stopgezet en dient de patiënt nauwlettend geobserveerd te worden en niet uit het ziekenhuis te worden ontslagen voordat de symptomen volledig zijn verdwenen.

Zwellingen die beperkt blijven tot het gezicht en de lippen verdwijnen gewoonlijk zonder behandeling, hoewel antihistaminica nuttig kunnen zijn om de symptomen te verlichten. Angio-oedeem dat gepaard gaat met larynxoedeem kan fataal zijn. In gevallen waarin de tong, de glottis of de larynx zijn aangedaan, is er een grote kans op luchtwegobstructie en moet er meteen met een geschikte behandeling worden gestart, die kan bestaan uit een subcutane adrenalineoplossing 1:1000 (0,3 ml tot 0,5 ml) en/of maatregelen om de luchtwegen open te houden.

Er is bij zwarte patiënten die met een ACE-remmer zijn behandeld, een hogere incidentie van angio-oedeem gemeld dan bij niet-zwarten.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem dat niet werd veroorzaakt door behandeling met een ACE-remmer, lopen een hoger risico op angio-oedeem bij 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 van Perindopril/Indapamide Sandoz worden gestart.

Behandeling met Perindopril/Indapamide Sandoz mag niet eerder dan 36 uur na de laatste

dosis van 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 tong, met of zonder belemmering van de ademhaling) (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.

In zeldzame gevallen is bij patiënten die met een ACE-remmer werden behandeld intestinaal angio-oedeem gemeld. Die patiënten hadden buikpijn (met of zonder nausea of braken); in sommige gevallen was er geen voorafgaand faciaal angio-oedeem en waren de C-1-esterasespiegels normaal. Het angio-oedeem werd gediagnosticeerd met onderzoeken zoals een CT-scan of echografie van het abdomen, of tijdens een operatie, en de symptomen verdwenen na stopzetting van de ACE-remmer. Bij de differentiële diagnose van patiënten die bij behandeling met een ACE-remmer buikpijn krijgen, moet worden gedacht aan de mogelijkheid van intestinaal angio-oedeem.

Anafylactoïde reacties tijdens desensibilisatie

Er zijn geïsoleerde meldingen van patiënten met langdurige, levensbedreigende anafylactoïde reacties hebben vertoond bij behandeling met een ACE-remmer tijdens een desensibilisatiebehandeling met gif van Hymenopterae (bijen, wespen). Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van ACE-remmers bij allergische patiënten die een desensibilisatiekuur krijgen, en ACE-remmers moeten worden vermeden bij patiënten die een immunotherapie tegen gif krijgen. Die reacties konden echter worden voorkomen door bij patiënten die zowel met een ACE-remmer moesten worden behandeld als een desensibilisatiekuur nodig hadden, de behandeling met de ACE-remmer gedurende minstens 24 uur voorafgaand aan de kuur tijdelijk stop te zetten.

Anafylactoïde reacties tijdens LDL-afereze

In zeldzame gevallen heeft zich bij patiënten die met een ACE-remmer werden behandeld, tijdens afereze van lagedichtheidlipoproteïne (LDL) met dextraansulfaat een levensbedreigende anafylactoïde reactie ontwikkeld. Die reacties kunnen worden vermeden door de behandeling met de ACE-remmer voorafgaand aan elke afereze tijdelijk stop te zetten.

Hemodialysepatiënten

Bij patiënten die gedialyseerd worden met high-flux membranen (zoals AN 69®), kunnen bij gelijktijdige behandeling met een ACE-remmer anafylactoïde reacties optreden. Bij deze patiënten moet worden overwogen om over te gaan op een ander type dialysemembraan of een middel uit een andere klasse van antihypertensiva.

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 in dergelijke gevallen afgeraden.

Zwangerschap

Er dient tijdens de zwangerschap niet met een behandeling met een ACE-remmer te worden begonnen. Tenzij de voortzetting van de behandeling met een ACE-remmer noodzakelijk wordt geacht, moet bij patiënten die plannen om zwanger te worden, worden overgegaan op een andere behandeling tegen hoge bloeddruk waarvan de veiligheid tijdens de zwangerschap is aangetoond. Als een zwangerschap wordt gediagnosticeerd, moet de behandeling met de ACE-remmer onmiddellijk worden stopgezet en zo nodig een andere behandeling worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Met betrekking tot indapamide:

Hepatische encefalopathie

Bij leverinsufficiëntie kunnen thiazidediuretica en aan thiazidediuretica verwante diuretica hepatische encefalopathie veroorzaken. Als dat gebeurt, moet de toediening van het diureticum onmiddellijk worden stopgezet.

Fotosensibilisatie

Er zijn bij thiazidediuretica en aan thiazidediuretica verwante diuretica gevallen van fotosensibilisatiereacties gemeld (zie rubriek 4.8). Als er tijdens de behandeling een fotosensibilisatiereactie optreedt, wordt aanbevolen om de behandeling stop te zetten. Als het diureticum opnieuw moet worden toegediend, wordt aanbevolen om huidgebieden die worden blootgesteld aan zonlicht of kunstmatig UVA-licht te beschermen.

Voorzorgen bij gebruik

Met betrekking tot perindopril en indapamide:

Nierinsufficiëntie

Bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min) is de behandeling gecontra-indiceerd.

Bij bepaalde patiënten met hypertensie zonder vooraf bestaande duidelijke nierschade en bij wie het bloedonderzoek wijst op een functionele nierinsufficiëntie, moet de behandeling worden stopgezet en kan de behandeling mogelijkerwijs worden hervat in een lage dosering of met slechts één bestanddeel.

Bij die patiënten behoort tot de gebruikelijke medische follow-up frequente controle van het kalium en het creatinine, eerst na twee weken behandeling en daarna om de twee maanden tijdens de periode van stabiele behandeling. Nierinsufficiëntie is vooral gemeld bij patiënten met ernstig hartfalen of onderliggende nierinsufficiëntie door onder meer nierarteriostenose. Het geneesmiddel wordt gewoonlijk afgeraden in geval van een bilaterale nierarteriostenose of één functionerende nier.

Hypotensie en water- en elektrolytendepletie

Er is een risico op plotselinge hypotensie in het geval van een vooraf bestaande natriumdepletie (vooral bij patiënten met een nierarteriostenose). Daarom moet systematisch worden onderzocht op klinische aanwijzingen voor water- en elektrolytendepletie, die kan optreden tijdens een bijkomende periode van diarree of braken. Bij dergelijke patiënten moeten de plasma-elektrolyten regelmatig worden gecontroleerd.

Bij uitgesproken hypotensie moet een intraveneus infuus met een isotone natriumchlorideoplossing worden toegediend.

Voorbijgaande hypotensie is geen contra-indicatie voor voortzetting van de behandeling. Na herstel van een toereikend bloedvolume en een toereikende bloeddruk kan de behandeling worden hervat, hetzij in een lagere dosering, hetzij met slechts één van de bestanddelen.

Kaliumspiegel

Bij het combinatiepreparaat perindopril/indapamide is het optreden van hypokaliëmie niet uitgesloten, vooral niet bij diabetespatiënten of patiënten met nierinsufficiëntie. Net zoals bij andere antihypertensiva die in combinatie met een diureticum worden gegeven, moet het plasmakaliumgehalte regelmatig worden gecontroleerd.

Hulpstoffen

Perindopril/Indapamide Sandoz bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Met betrekking tot perindopril:

Hoest

Bij gebruik van remmers van het angiotensine-converterende enzym is droge hoest gemeld. Het betreft een persisterende hoest die verdwijnt als de behandeling wordt stopgezet. Bij deze klacht moet worden gedacht aan een iatrogene oorzaak. Als toch de voorkeur wordt gegeven aan een ACE-remmer, kan worden overwogen om de behandeling voort te zetten.

Pediatische patiënten

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

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

Er is een sterke stimulatie van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem waargenomen, vooral bij een uitgesproken water- en elektrolytendepletie (strikt natriumbepert dieet of langdurige behandeling met diuretica), bij patiënten bij wie de bloeddruk al laag was, in gevallen van nierarteriestenose, congestief hartfalen of cirrose met oedeem en ascites. Remming van dat systeem met een remmer van het angiotensine-converterende enzym kan daarom, vooral bij de eerste toediening en tijdens de eerste twee weken van de behandeling, een plotselinge daling van de bloeddruk en/of stijging van de plasmacreatininespiegel veroorzaken, wat dan een functionele nierinsufficiëntie aan het licht brengt. De tijd tot het begin van deze nierinsufficiëntie is wisselend en zelden treedt die nierinsufficiëntie acuut op. In dergelijke gevallen moet de behandeling worden gestart met een lagere dosering en de dosering vervolgens geleidelijk worden verhoogd.

Ouderen

De nierfunctie en het kaliumgehalte moeten voorafgaand aan de start van de behandeling worden gecontroleerd. De aanvankelijke dosering wordt daarna aangepast aan de hand van de bloeddrukrespons, vooral in geval van water- en elektrolytendepletie, om een plotseling optreden van hypotensie te voorkomen (*zie rubriek 4.2*).

Atherosclerose

Hypotensie kan bij alle patiënten optreden, maar bijzondere voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ischemisch hartlijden of cerebrovasculaire insufficiëntie; bij die patiënten moet de behandeling met een lage dosering worden gestart.

Renovasculaire hypertensie

De behandeling van renovasculaire hypertensie is revascularisatie. Desalniettemin kunnen remmers van het angiotensine-converterende enzym helpen bij patiënten met renovasculaire hypertensie die wachten op een corrigerende operatie of bij wie een dergelijke operatie geen optie is.

Als Perindopril/Indapamide Sandoz wordt voorgeschreven aan patiënten met een bekende of vermoede nierarteriestenose, moet de behandeling in het ziekenhuis worden gestart met een lage dosering en moeten de nierfunctie en de kaliumspiegel regelmatig worden gecontroleerd, omdat er zich bij sommige patiënten een functionele nierinsufficiëntie heeft ontwikkeld, die zich herstelde na stopzetting van de behandeling.

Hartfalen/ernstige hartinsufficiëntie

Bij patiënten met ernstige hartinsufficiëntie (graad IV) moet de behandeling worden gestart onder medische supervisie en met een lagere aanvankelijke dosering. Een behandeling met bètablokkers bij hypertensieve patiënten met coronaire insufficiëntie mag niet worden stopgezet: de ACE-remmer moet worden toegevoegd aan de bètablokker.

Diabetespatiënten

Bij patiënten met insulineafhankelijke diabetes mellitus (spontane tendens tot een verhoogde kaliumspiegel) moet de behandeling onder medisch toezicht met een lagere aanvangsdosis worden begonnen. Het bloedglucosegehalte moet bij diabetespatiënten die eerder met orale bloedglucoseverlagende middelen of insuline zijn behandeld, zorgvuldig worden gecontroleerd, namelijk tijdens de eerste maand van de behandeling met een ACE-remmer (zie rubriek 4.5).

Etnische verschillen

Bij zwarten verlaagt perindopril, net zoals de andere remmers van het angiotensine-converterende enzym, de bloeddruk duidelijk minder goed dan bij niet-zwarten. Mogelijk ligt de oorzaak in de hogere prevalentie van een laag reninegehalte bij de zwarte populatie met hypertensie.

Chirurgie/anesthesie

Remmers van het angiotensine-converterende enzym kunnen hypotensie veroorzaken bij anesthesie, vooral als het toegediende anestheticum een stof is die bloeddrukverlagend kan werken. Daarom wordt aanbevolen om een behandeling met een langwerkende remmer van het angiotensine-converterende enzym, zoals perindopril, zo mogelijk een dag voorafgaand aan de operatie tijdelijk stop te zetten.

Aortaklep- of mitraalklepstenose/hypertrofische cardiomyopathie

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van ACE-remmers bij een patiënt met een obstructie van het uitstroomkanaal van het linkerventrikel.

Leverfalen

In zeldzame gevallen is er bij ACE-remmers een syndroom gemeld dat begint met cholestatische icterus en evolueert naar fulminante levercelnecrose en (soms) overlijden. Het mechanisme van dat syndroom is niet duidelijk. Patiënten die met een ACE-remmer worden behandeld en bij wie zich geelzucht of een sterke stijging van de leverenzymen ontwikkelt, moeten stoppen met de behandeling met de ACE-remmer en dienen zorgvuldig medisch te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.8).

Hyperkaliëmie

Bij sommige patiënten die met een ACE-remmer, waaronder perindopril, zijn behandeld, is hyperkaliëmie vastgesteld. ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken, omdat ze de afscheiding van aldosteron remmen. Bij patiënten met een normale nierfunctie is het effect doorgaans van geen betekenis. Hyperkaliëmie kan echter voorkomen bij patiënten met een verminderde nierfunctie, verslechtering van de nierfunctie, een leeftijd hoger dan 70 jaar, diabetes mellitus, bijkomende voorvallen (vooral dehydratie, acute hartdecompensatie, metabole acidose), bij patiënten die kaliumsupplementen (waaronder zoutvervangers) of kaliumsparende diuretica (zoals spironolacton, eplerenon, triamteren en amiloride) gebruiken of bij patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken die het serumkalium verhogen (zoals heparine, trimethoprim of co-trimoxazol [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 angiotensine II-receptorantagonisten). Het gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica of kaliumhoudende zoutvervangers kan, vooral bij patiënten met een verminderde nierfunctie, leiden tot een significante stijging van het serumkalium. Hyperkaliëmie kan ernstige en soms fatale ritmestoornissen veroorzaken. Kaliumsparende diuretica en angiotensine II-receptorantagonisten dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die met een ACE-remmer worden behandeld, waarbij de serumkaliumspiegel en de nierfunctie gecontroleerd moeten worden. Als gelijktijdig gebruik van bovengenoemde middelen noodzakelijk wordt geacht, dienen ze met voorzichtigheid te worden gebruikt en dienen de serumkaliumconcentratie en nierfunctie vaak te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.5).

Met betrekking tot indapamide:

Water- en elektrolytenhuishouding

Natriumspiegel

Het serumnatrium moet worden gemeten voordat de behandeling wordt gestart en daarna op regelmatige tijdstippen. De daling van het natriumgehalte kan aanvankelijk asymptomatisch zijn en daarom moet het regelmatig worden gemeten. Bij oudere patiënten en patiënten met cirrose moet het serumnatrium vaker worden gemeten (zie rubrieken 4.8 en 4.9). Alle diuretica kunnen hyponatriëmie veroorzaken, soms met ernstige gevolgen. Hyponatriëmie met hypovolemie kan tot uitdroging en orthostatische hypotensie leiden. Gelijktijdig verlies van chloride-ionen kan leiden tot secundaire compensatoire metabole alkalose; de incidentie en mate van dit effect zijn gering.

Kaliumspiegel

Kaliumdepletie met hypokaliëmie is een belangrijk risico bij thiazidediuretica en aan thiazidediuretica verwante diuretica. Het risico op het optreden van hypokaliëmie

(<3,4 mmol/l) moet worden voorkomen bij bepaalde hoogerisicogroepen, zoals ouderen en/of patiënten met malnutritie (ongeacht of zij al dan niet met meerdere geneesmiddelen worden behandeld), cirrosepatiënten met oedeem en ascites, coronaire patiënten en patiënten met hartfalen.

In dergelijke gevallen verhoogt hypokaliëmie de cardiotoxiciteit van hartglycosiden en het risico op ritmestoornissen.

Patiënten met een aangeboren of iatrogeen lang QT-interval lopen ook een risico.

Hypokaliëmie is net zoals bradycardie een factor die het optreden van ernstige ritmestoornissen, vooral torsades de pointes, in de hand werkt. Die ritmestoornissen kunnen fataal zijn.

In alle gevallen is een frequentere controle van de kaliumspiegel noodzakelijk. De eerste meting van de plasmakaliumspiegel moet worden uitgevoerd in de eerste week na de start van de behandeling.

Als het kaliumgehalte laag is, moet dat 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).

Calciumspiegel

Thiazidediuretica en aan thiazidediuretica verwante diuretica kunnen de excretie van calcium in de urine verminderen en een lichte, voorbijgaande stijging van de plasmacalciumspiegel veroorzaken. Als het serumcalcium sterk stijgt, kan dat verband houden met een niet-gediagnosticeerde hyperparathyreoïdie. In dergelijke gevallen moet de behandeling worden stopgezet voordat de werking van de bijnieren wordt onderzocht.

Bloedglucose

Controle van het bloedglucosegehalte is belangrijk bij diabetespatiënten, vooral als het kaliumgehalte laag is.

Urinezuur

De kans op jichtaanvallen kan toenemen bij patiënten met hyperurikemie.

Nierfunctie en diuretica

Thiazidediuretica en aan thiazidediuretica verwante diuretica zijn alleen ten volle doeltreffend als de nierfunctie normaal is of slechts licht verminderd (creatininespiegel lager dan ongeveer 25 mg/l of 220 µmol/l bij een volwassene).

Bij ouderen moet de waarde van de plasmacreatininespiegel worden aangepast aan de leeftijd, het gewicht en het geslacht van de patiënt volgens de formule van Cockcroft:

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

waarbij: leeftijd uitgedrukt in jaar

lichaamsgewicht in kg

plasmacreatininespiegel in µmol/l.

Die formule is geschikt voor een oudere man. Bij vrouwen moet het resultaat worden vermenigvuldigd met 0,85.

Hypovolemie als gevolg van het water- en zoutverlies door het diureticum bij de start van de behandeling vermindert de glomerulaire filtratie. Dat kan resulteren in een hogere serumconcentratie van ureum en creatinine. Die voorbijgaande functionele nierinsufficiëntie heeft geen nadelige gevolgen bij patiënten met een normale nierfunctie, maar kan echter een vooraf bestaande nierinsufficiëntie verergeren.

Choroïdale effusie, acute myopie en secundair kamerhoekafsluitingsglaucoom

Sulfonamide- of sulfonamidederivaten kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, tijdelijke myopie en een acuut kamerhoekafsluitingsglaucoom. Symptomen omvatten een acute daling van de gezichtsscherpte of acute oogpijn, en treden meestal op binnen enkele uren tot weken nadat u het geneesmiddel hebt ingenomen. Een onbehandeld acuut kamerhoekafsluitingsglaucoom kan leiden tot permanent gezichtsverlies. De primaire behandeling is zo snel mogelijk stoppen met het innemen van het geneesmiddel. Het kan nodig zijn om onmiddellijk medisch of chirurgisch in te grijpen als de intraoculaire druk niet onder controle wordt gekregen. Tot de risicofactoren voor de ontwikkeling van een acuut kamerhoekafsluitingsglaucoom behoort een sulfonamide- of penicillineallergie in de voorgeschiedenis.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Zowel voor perindopril als voor indapamide: _

Gelijktijdig gebruik wordt afgeraden:

Lithium

Bij gelijktijdige toediening van lithium en een ACE-remmer is reversibele stijging van de serumlithiumconcentratie en toxiciteit gemeld. Gelijktijdig gebruik van het combinatiepreparaat perindopril/indapamide en lithium wordt afgeraden, maar als dit gelijktijdige gebruik niet kan worden vermeden, moet de serumlithiumspiegel zorgvuldig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik waarbij speciale zorg vereist is:

Baclofen

Verhoogd bloeddrukverlagende effect. De bloeddruk en de nierfunctie dienen te worden gecontroleerd en de dosering van het antihypertensivum dient zo nodig te worden aangepast.

Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) (inclusief acetylsalicylzuur ≥ 3 g/dag)

Als ACE-remmers samen worden toegediend met niet-steroïde ontstekingsremmende geneesmiddelen (d.w.z. acetylsalicylzuur in een ontstekingsremmende dosis, COX-2-remmers en niet-selectieve NSAID's), kan het bloeddrukverlagende effect verminderen. Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en NSAID's kan leiden tot een hoger risico op verslechtering van de nierfunctie, met mogelijk acute nierinsufficiëntie, en tot een hoger serumkalium, vooral bij patiënten met een vooraf bestaande slechte nierfunctie. Gecombineerde toediening vereist

voorzichtigheid, vooral bij bejaarden. De patiënten moeten een ruime hoeveelheid vocht binnenkrijgen en er moet worden overwogen om na de start van de gelijktijdige behandeling en periodiek daarna de nierfunctie te controleren.

Gelijktijdig gebruik waarbij enige zorg vereist is:

- *Tricyclische antidepressiva, neuroleptica*

Sterker bloeddrukverlagend effect en hoger risico op orthostatische hypotensie (additief effect).

Met betrekking tot perindopril:

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

Gegevens uit klinische onderzoeken hebben aangetoond dat bij dubbele remming van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) door gecombineerd gebruik van een ACE-remmer, een angiotensine II-receptorantagonist of aliskiren vaker bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie (met inbegrip van acuut nierfalen) voorkomen dan bij gebruik van één op het RAAS werkend middel (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.1).

- *Geneesmiddelen die leiden tot hyperkaliëmie*

Bij sommige geneesmiddelen of geneesmiddelklassen kan vaker hyperkaliëmie optreden: aliskiren, kaliumzouten, kaliumsparende diuretica, ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten, NSAID's, heparines, immunosuppressiva zoals ciclosporine of tacrolimus, trimethoprim. Gecombineerde behandeling met deze geneesmiddelen verhoogt het risico op hyperkaliëmie.

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

- *Aliskiren*

Bij patiënten met diabetes of nierinsufficiëntie, risico op hyperkaliëmie, achteruitgang van de nierfunctie en hogere cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

- *Extracorporele behandelingen*

Extracorporele behandelingen leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken, zoals bij dialyse of hemofiltratie met bepaalde high-flux membranen (bijv. polyacrylonitril membranen) en bij afereze van lagedichtheidlipoproteïne met dextraansulfaat; er is dan een verhoogd risico op ernstige anafylactoïde reacties (zie rubriek 4.3). Als een dergelijke behandeling noodzakelijk is, moet het gebruik van een ander type dialysemembraan of een middel uit 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 afgeraden:

- Aliskiren

Bij patiënten bij wie er geen sprake is van diabetes of nierinsufficiëntie, risico op hyperkaliëmie, achteruitgang van de nierfunctie of hogere cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit (zie rubriek 4.4).

- Gelijktijdige therapie met ACE-remmer en angiotensine II-receptorantagonist

Er is in de literatuur beschreven dat er bij gelijktijdige therapie met een ACE-remmer en een angiotensine II-receptorantagonist bij patiënten met vastgestelde atherosclerose, hartfalen of diabetes met eindorgaanschade, vaker hypotensie, syncope, hyperkaliëmie en achteruitgang van de nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) voorkomt dan bij gebruik van één middel dat op het renine-angiotensine-aldosteron-systeem werkt. Dubbele remming (bv. door een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist te combineren) dient te worden beperkt tot individueel omschreven gevallen met nauwgezette controle van de nierfunctie, kaliumspiegel en bloeddruk (zie rubriek 4.4).

- Estramustine

Verhoogd risico op bijwerkingen zoals angioneurotisch oedeem (angio-oedeem).

- Kaliumsparende diuretica (spironolacton, triamtereen, alleen of in combinatie), kaliumsupplementen of kaliumhoudende zoutvervangers

Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de referentiegrenzen blijft, kan bij sommige patiënten die met perindopril worden behandeld hyperkaliëmie optreden. ACE-remmers verminderen het door diuretica veroorzaakte kaliumverlies. Kaliumsparende diuretica, zoals spironolacton, triamtereen en amiloride, en kaliumsupplementen of kaliumhoudende zoutvervangers kunnen leiden tot een significante stijging van het serumkalium, die letaal kan zijn. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van perindopril met andere middelen die het serumkalium verhogen, zoals trimethoprim en co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), omdat van trimethoprim bekend is dat het, zoals amiloride, als een kaliumsparend diureticum werkt. Daarom wordt gecombineerde toediening van perindopril en bovengenoemde geneesmiddelen afgeraden. Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is wegens vastgestelde hypokaliëmie, blijft voorzichtigheid geboden en is frequente controle van het serumkalium en frequente ecg-controle vereist (zie rubriek 4.4). Voor gebruik van spironolacton bij hartfalen, zie de rubriek “Gelijktijdig gebruik waarbij speciale zorg vereist is” voor gebruik van spironolacton bij hartfalen.

Gelijktijdig gebruik waarbij speciale zorg vereist is:

- Antidiabetica (insuline, orale bloedglucoseverlagende middelen)

Epidemiologische studies wijzen erop dat de gelijktijdige toediening van ACE-remmers en antidiabetica (insulines, orale bloedglucoseverlagende middelen) een sterker bloedglucoseverlagend effect kan hebben, met een risico op hypoglykemie. Dit verschijnsel leek vooral op te treden tijdens de eerste weken van een gecombineerde behandeling en bij patiënten met nierinsufficiëntie.

- 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 en racecadotril (een geneesmiddel dat tegen acute diarree wordt gebruikt), mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en

gliptines (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine of vildagliptine; gliptines verminderen de activiteit van dipeptidylpeptidase-IV [DPP-IV]) kan een verhoogd risico op angio-oedeem geven (zie rubriek 4.4).

- Niet-kaliumsparende diuretica

Bij patiënten die met een diureticum worden behandeld, vooral bij patienten met een volume- en/of zouttekort, kan er na de start van een behandeling met een ACE-remmer een zeer sterke daling van de bloeddruk optreden. De kans op hypotensieve effecten kan worden verminderd door voorafgaand aan de start van de behandeling met perindopril in een lage en opklimmende dosering, de behandeling met het diureticum stop te zetten of het volume of de zoutinname te verhogen.

Bij arteriële hypertensie, in het geval dat een voorafgaande diuretische behandeling een zout-/volumedepletie heeft veroorzaakt, dient de behandeling met het diureticum te worden stopgezet voordat er met de ACE-remmer wordt begonnen, waarna de behandeling met een niet-kaliumsparend diureticum dan weer kan worden hervat, óf dient er in een lage en dan opklimmende dosering met de ACE-remmer te worden begonnen.

Bij congestief hartfalen dat met een diureticum wordt behandeld, dient er in een zeer lage dosering met de ACE-remmer te worden begonnen, eventueel na verlaging van de dosering van het betreffende niet-kaliumsparende diureticum.

In alle gevallen dient de nierfunctie (creatininegehalte) gedurende de eerste weken van de behandeling met de ACE-remmer te worden gecontroleerd.

- Kaliumsparende diuretica (eplerenon, spironolacton)

Met eplerenon of spironolacton in een dosering van 12,5 mg tot 50 mg per dag en met een ACE-remmer in een lage dosering:

Bij de behandeling van hartfalen klasse II-IV (NYHA) met een ejectiefractie <40% dat eerder met een ACE-remmer en een lisdiureticum werd behandeld, is er een risico op hyperkaliëmie, mogelijk met fatale afloop, vooral als de aanbevelingen met betrekking tot het voorschrijven van deze gecombineerde behandeling niet in acht worden genomen. Er dient voordat er met deze gecombineerde behandeling wordt begonnen te worden gecontroleerd of er sprake is van hyperkaliëmie en/of nierinsufficiëntie.

In de eerste maand van de behandeling dient het kalium- en creatininegehalte in het bloed eenmaal per week te worden gecontroleerd, vervolgens maandelijks.

- Ciclosporine

Bij gelijktijdig gebruik van een ACE-remmer en ciclosporine kan hyperkaliëmie optreden. Controle van de serumkaliumspiegel wordt aanbevolen.

- Heparine

Bij gelijktijdig gebruik van een ACE-remmer en heparine kan hyperkaliëmie optreden. Controle van de serumkaliumspiegel wordt aanbevolen.

Gelijktijdig gebruik waarbij enige zorg vereist is:

- Antihypertensiva en vaatverwijdende middelen

Bij gelijktijdig gebruik van deze middelen kan het hypotensieve effect van perindopril worden

versterkt. Bij gelijktijdig gebruik met nitroglycerine en andere nitraten of andere vaatverwijdende middelen kan de bloeddruk verder dalen.

- *Allopurinol, cytostatica of immunosuppressiva, systemische corticosteroiden of procaïnamide*

Gelijktijdige toediening met ACE-remmers kan het risico op leukopenie verhogen (zie rubriek 4.4).

- *Anesthetica*

ACE-remmers kunnen de bloeddrukverlagende effecten van bepaalde anesthetica versterken (zie rubriek 4.4).

- *Sympathicomimetica*

Sympathicomimetica kunnen de antihypertensieve effecten van ACE-remmers verminderen.

- *Goud*

Er zijn bij patiënten die gelijktijdig met injecteerbaar goud (natriumaurothiomalaat) en een ACE-remmer zoals perindoprilin werden behandeld in zeldzame gevallen nitritoïde reacties (symptomen zijn rood aanlopen in het gezicht, nausea, braken en hypotensie) gemeld.

Met betrekking tot indapamide:

Gelijktijdig gebruik waarbij speciale zorg vereist is:

- *Geneesmiddelen die torsades de pointes veroorzaken*

Gezien het risico op hypokaliëmie is voorzichtigheid geboden bij toediening van indapamide in combinatie met geneesmiddelen die torsades de pointes hebben veroorzaakt, zoals klasse IA-antiarritmica (kinidine, hydrokinidine, disopyramide); klasse III-antiarritmica (amiodaron, dofetilide, ibutilide, bretylium, sotalol); bepaalde neuroleptica (chloorpromazine, cyamemazine, levomepromazine, thioridazine, trifluoperazine), benzamiden (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride), butyrofenonen (droperidol, haloperidol), andere neuroleptica (pimozide); andere stoffen zoals bepridil, cisapride, difemanil, i.v. erytromycine, halofantrine, mizolastine, moxifloxacin, pentamidine, sparfloxacin, i.v. vincamine, methadon, astemizol en terfenadine. Preventie van een laag kaliumgehalte en zo nodig correctie: controle van het QT-interval.

- *Kaliumverlagende geneesmiddelen: amfotericine B (i.v. toedieningsweg), glucocorticoiden en mineralocorticoiden (systemische toedieningsweg), tetracosactide, stimulerende laxermiddelen*

Hoger risico op een laag kaliumgehalte (additief effect).

Controle van de kaliumspiegel en zo nodig correctie; bijzondere aandacht is vereist in geval van behandeling in combinatie met digitalis. Er dienen niet-stimulerende laxermiddelen te worden gebruikt.

- *Digitalispreparaten*

Hypokaliëmie en/of hypomagnesiëmie begunstigen de toxische effecten van digitalis. Het kalium-, magnesiumgehalte en het ecg moeten worden gecontroleerd en indien nodig moet een behandeling worden heroverwogen.

- Allopurinol

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

Gelijktijdig gebruik waarbij enige zorg vereist is:

- Kaliumsparende diuretica (amiloride, spironolacton, triamteren)

Hoewel rationele combinaties van behandelingen bij sommige patiënten nuttig zijn, kan er nog altijd hypokaliëmie of hyperkaliëmie (met name bij patiënten met nierfalen of diabetes) optreden. De plasmakaliumspiegel en het ecg dienen te worden gecontroleerd en de behandeling dient zo nodig te worden herzien.

- Metformine

Melkzuuracidose door metformine, die wordt veroorzaakt door een mogelijke functionele nierinsufficiëntie die verband houdt met gebruik van diuretica en dan vooral lisdiuretica. Gebruik metformine niet als de plasmacreatininespiegel hoger is dan 15 mg/l (135 µmol/l) bij mannen en 12 mg/l (110 µmol/l) bij vrouwen.

- Jodiumhoudende contraststoffen

In geval van uitdroging door diuretica is er een hoger risico op acute nierinsufficiëntie, vooral bij gebruik van een hoge dosering van een jodiumhoudende contraststof. Voorafgaand aan de toediening van de jodiumhoudende verbinding is volumesuppletie vereist.

- Calcium (zouten)

Risico op een verhoogd calciumgehalte door verminderde eliminatie van calcium via de urine.

- Ciclosporine, tacrolimus

Risico op een verhoogde creatininespiegel zonder verandering in de plasmaconcentratie van ciclosporine, ook als er geen zout- en waterdepletie is.

- Corticosteroiden, tetracosactide (systemische toedieningsweg)

Vermindering van het antihypertensieve effect (zout- en waterretentie vanwege corticosteroiden).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Gezien de effecten van de afzonderlijke bestanddelen van dit combinatiepreparaat op de zwangerschap en de borstvoeding, wordt gebruik van Perindopril/Indapamide Sandoz tijdens het eerste trimester van de zwangerschap afgeraden. Perindopril/Indapamide Sandoz is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en het derde trimester van de zwangerschap. Perindopril/Indapamide Sandoz is gecontra-indiceerd tijdens de periode van borstvoeding. Daarom moet een beslissing worden genomen om geen borstvoeding te geven of de behandeling met Perindopril/Indapamide Sandoz stop te zetten, waarbij het belang van deze behandeling voor de moeder in aanmerking wordt genomen.

Zwangerschap

Met betrekking tot perindopril:

Het gebruik van een ACE-remmer tijdens het eerste trimester van de zwangerschap wordt afgeraden (zie rubriek 4.4).

Het gebruik van een ACE-remmer is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3 en 4.4).

De epidemiologische gegevens betreffende het risico op teratogeniciteit na behandeling met een ACE-remmer tijdens het eerste trimester van de zwangerschap geven geen uitsluitel over dit risico. Een kleine toename van het risico kan evenwel niet worden uitgesloten. Tenzij de voortzetting van de behandeling met een ACE-remmer noodzakelijk wordt geacht, moet er bij patiënten die plannen om zwanger te worden, worden overgegaan op een andere behandeling voor hypertensie waarvan de veiligheid tijdens de zwangerschap is aangetoond. Als een zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met een ACE-remmer onmiddellijk worden stopgezet en zo nodig moet een andere behandeling worden gestart.

Het is bekend dat behandeling met een ACE-remmer tijdens het tweede en het derde trimester van de menselijke zwangerschap leidt tot foetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, tragere verbening van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierinsufficiëntie, hypotensie, hyperkaliëmie) (zie rubriek 5.3).

Mocht er sprake zijn geweest van blootstelling aan een ACE-remmer vanaf het tweede trimester van de zwangerschap, wordt een echografie aanbevolen voor controle van de nierfunctie en de schedel.

Zuigelingen van wie de moeders met een ACE-remmer zijn behandeld, moeten zorgvuldig op hypotensie worden gecontroleerd (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Met betrekking tot indapamide:

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

Langdurige blootstelling aan thiaziden tijdens het derde trimester van de zwangerschap kan het plasmavolume bij de moeder en de uteroplacentaire perfusie verminderen, wat foetoplacentaire ischemie en groeivertraging kan veroorzaken.

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

Uit voorzorg heeft het de voorkeur om het gebruik van indapamide te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Perindopril/Indapamide Sandoz is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding.

Met betrekking tot perindopril:

Aangezien er geen informatie is over het gebruik van perindopril tijdens de periode van borstvoeding, wordt gebruik van perindopril tijdens de periode van borstvoeding afgeraden en

gaat de voorkeur uit naar andere behandelingen met een beter bewezen veiligheidsprofiel, vooral bij het voeden van een pasgeborene of een premature zuigeling.

Met betrekking tot indapamide:

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van indapamide/metabolieten in de moedermelk. Er kan een overgevoeligheid voor sulfonamidederivaten en hypokaliëmie optreden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Indapamide is nauw verwant aan thiazidediuretica, die in verband zijn gebracht met een vermindering of zelfs een onderdrukking van de melksecretie tijdens de periode van borstvoeding.

Indapamide is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Voor zowel perindopril als indapamide:

Dieronderzoek naar reproductietoxiciteit wees niet op een effect op de vruchtbaarheid van vrouwelijke en mannelijke ratten (zie rubriek 5.3). Er worden geen effecten op de menselijke vruchtbaarheid verwacht.

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

Met betrekking tot perindopril, indapamide en Perindopril/Indapamide Sandoz:

De twee werkzame stoffen in Perindopril/Indapamide Sandoz hebben, afzonderlijk of gecombineerd, geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, maar bij sommige patiënten kunnen er individuele reacties in verband met een lage bloeddruk optreden, vooral in het begin van de behandeling of in combinatie met een andere antihypertensieve behandeling.

In dat geval kan er sprake zijn van een negatief effect op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De toediening van perindopril remt de renine-angiotensine-aldosteron-as en vermindert in veel gevallen het door indapamide veroorzaakte kaliumverlies. Bij twee procent van de patiënten die worden behandeld met perindopril/indapamide treedt hypokaliëmie (kaliumspiegel <3,4 mmol/l) op.

De vaakst gemelde bijwerkingen zijn:

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

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklassen volgens MedDRA	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 aandoeningen	Trombocytopenie (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Zeer zelden
	Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)	Zelden	-
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheidsreacties (voornamelijk dermatologisch, bij personen met aanleg voor allergische en astmatische reacties)	-	Vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypoglykemie (zie rubriek 4.4 en 4.5)	Soms*	-
	Hyperkaliëmie, omkeerbaar 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
	Veranderde stemming	Soms	-
	Slaapstoornis	Soms	-
	Verwardheid	Zeer zelden	-

	Depressie	Soms	-
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid	Vaak	-
	Hoofdpijn	Vaak	Zelden
	Paresthesie	Vaak	Zelden
	Dysgeusie	Vaak	-
	Slaperigheid	Soms*	-
	Syncope	Soms*	Niet bekend
	Beroerte, mogelijk secundair aan een zeer lage bloeddruk bij hoogrisicopatiënten (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-
	Kans op optreden van hepatische encefalopathie bij leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3 en 4.4)	-	Niet bekend
Oogaandoeningen	Stoornis in het gezichtsvermogen	Vaak	Niet bekend
	Myopie (zie rubriek 4.4)	-	Niet bekend
	Wazig zien	-	Niet bekend
	Choroïdale effusie (zie rubriek 4.4)	-	Niet bekend
	Gesloten-kamerhoekglaucoom (zie rubriek 4.4)		Niet bekend
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vertigo	Vaak	Zelden
	Tinnitus	Vaak	-
Hartaandoeningen	Hartkloppingen	Soms*	-
	Tachycardie	Soms*	-
	Angina pectoris (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-
	Aritmie (inclusief bradycardie, ventriculaire tachycardie, atriumfibrillatie)	Zeer zelden	Zeer zelden
	Myocardinfarct, mogelijk secundair aan een zeer lage bloeddruk bij hoogrisicopatiënten (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-
	Torsade de pointes (mogelijk fataal) (zie rubriek 4.4 en 4.5)	-	Niet bekend
Bloedvataandoeningen	Hypotensie (en effecten verband houdend met hypotensie) (zie rubriek 4.4)	Vaak	Zeer zelden
	Vasculitis	Soms*	-
	Overmatig blozen	Zelden	
	Raynaud-fenomeen	Niet bekend	-
	Hoesten (zie rubriek 4.4)	Vaak	-

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu	Vaak	-
	Bronchospasme	Soms	-
	Eosinofiele pneumonie	Zeer zelden	-
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Buikpijn	Vaak	-
	Constipatie	Vaak	Zelden
	Diarree	Vaak	-
	Dyspepsie	Vaak	-
	Misselijkheid	Vaak	Zelden
	Braken	Vaak	Soms
	Droge mond	Soms	Zelden
Lever- en galaandoeningen	Pancreatitis	Zeer zelden	Zeer zelden
	Hepatitis (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Leverfunctieafwijking	-	Zeer zelden
	Pruritus	Vaak	-
	Huiduitslag	Vaak	-
	Maculopapulaire huiduitslag	-	Vaak
	Urticaria (zie rubriek 4.4)	Soms	Zeer zelden
	Angio-oedeem (zie rubriek 4.4)	Soms	Zeer zelden
	Purpura	-	Soms
	Hyperhidrose	Soms	-
	Fotosensitiviteitsreactie	Soms*	Niet bekend
	Pemfigoïd	Soms*	-
	Verergering van psoriasis	Zelden*	-
	Erythema multiforme	Zeer zelden	-
	Toxische epidermale necrolyse	-	Zeer zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Syndroom van Stevens-Johnson	-	Zeer zelden
	Spierkrampen	Vaak	-
	Mogelijke verergering van vooraf bestaande acute systemische lupus erythematosus	-	Niet bekend
	Artralgie	Soms*	-
Nier- en urinewegaandoeningen	Myalgie	Soms*	-
	Nierinsufficiëntie	Soms	
	Anurie/oligurie	Zelden	-
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Acuut nierfalen	Zelden	Zeer zelden
	Erectiele disfunctie	Soms	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie	Vaak	-
	Pijn op de borst	Soms*	-
	Malaise	Soms*	-
	Perifeer oedeem	Soms*	-
	Pyrexie	Soms*	-
	Vermoeidheid	-	Zelden
Onderzoeken	Bloedureum toegenomen	Soms*	-
	Bloedcreatinine toegenomen	Soms*	-
	Bloedbilirubine toegenomen	Zelden	-

	Leverenzymen toegenomen	Zelden	Niet bekend
	Hemoglobine afgenomen en hematocriet afgenomen (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-
	Bloedglucose toegenomen	-	Niet bekend
	Bloedurinezuur toegenomen	-	Niet bekend
	Elektrocardiogram QT-interval verlengd (zie rubriek 4.4 en 4.5)	-	Niet bekend
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Vallen	Soms*	-

* Frequentie berekend op basis van klinische onderzoeken voor bijwerkingen die zijn vastgesteld op basis van spontane meldingen.

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, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 BRUSSEL Madou, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Symptomen

De meest waarschijnlijke bijwerking bij overdosering is hypotensie, soms met nausea, braken, krampen, duizeligheid, slaperigheid, verwardheid, oligurie die kan verergeren tot anurie (door hypovolemie). Er kunnen elektrolytenstoornissen (laag natriumgehalte, laag kaliumgehalte) en problemen met de vochtbalans optreden.

Behandeling

De eerste maatregelen die moeten worden genomen, zijn een snelle eliminatie van het/de ingenomen product(en) door maagspoeling en/of toediening van actieve kool en daarna herstel van de vocht- en elektrolytenhuishouding in een gespecialiseerd centrum tot de waarden weer normaal zijn.

Als er uitgesproken hypotensie optreedt, kan die worden behandeld door de patiënt in rugligging te brengen met het hoofd omlaag. Indien nodig kan een intraveneus infuus met een isotone natriumchlorideoplossing worden gegeven of kan een andere methode voor volume-expansie worden gebruikt.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: middelen aangrijpend op het renine-angiotensinesysteem,

perindopril met diuretica, ATC-code: C09BA04

Perindopril/Indapamide Sandoz is een combinatiepreparaat met perindopril erbumine, een remmer van het angiotensine-converterende enzym, en indapamide, een sulfonamidederivaat. De farmacologische eigenschappen van het combinatiepreparaat zijn gebaseerd op die van de twee producten bij afzonderlijke inname, plus de additieve synergistische werking van de twee producten bij combinatie.

Werkingsmechanisme

Met betrekking tot Perindopril/Indapamide Sandoz:

Bij Perindopril/Indapamide Sandoz worden de antihypertensieve effecten van de twee individuele bestanddelen synergistisch versterkt.

Met betrekking tot perindopril:

Perindopril is een remmer van het angiotensine-converterende enzym (ACE), dat angiotensine I omzet in angiotensine II, een vaatvernauwende stof; dit enzym stimuleert voorts de secretie van aldosteron door de bijnierschors en de afbraak van bradykinine, een vaatverwijdende stof, tot inactieve heptapeptiden. Dat resulteert in:

- een daling van de aldosteronsecretie;
- een stijging van de plasmarenineactiviteit, omdat de negatieve terugkoppeling door aldosteron wordt weggenomen;
- een daling van de totale perifere weerstand met een sterkere werking op het vaatbed in de spieren en de nieren, zonder begeleidende zout- en waterretentie of reflextachycardie bij chronische behandeling.

De antihypertensieve werking van perindopril vindt ook plaats bij patiënten met een lage of normale renineconcentratie.

Perindopril werkt via zijn actieve metabooliet, perindoprialaat. De andere metaboolieten zijn inactief.

Perindopril vermindert de arbeid van het hart:

- door een vaatverwijdend effect op de aders (waarschijnlijk door veranderingen in het metabolisme van prostaglandinen): daling van de voorbelasting;
- door een daling van de totale perifere weerstand: daling van de nabelasting.

In studies die zijn uitgevoerd bij patiënten met hartinsufficiëntie zijn de volgende reacties aangetoond:

- een daling van de vullingsdruk van het linker- en het rechterventrikel;
- een daling van de totale vaatweerstand;
- een stijging van het hartdebiet en een verbetering van de cardiale index;
- een toename van de regionale doorbloeding van de spieren.

Ook de resultaten van de inspanningsproef verbeterden.

Met betrekking tot indapamide:

Indapamide is een sulfonamidederivaat met een indolring, dat farmacologisch verwant is met de groep van thiazidediuretica. Indapamide remt de terugresorptie van natrium in het corticale

nfronsegment waar verdunning van de urine plaatsvindt. Het verhoogt de excretie van natrium en chloor in de urine en in mindere mate de excretie van kalium en magnesium, waardoor de diurese toeneemt en de bloeddruk daalt.

Farmacodynamische effecten

Met betrekking tot Perindopril/Indapamide Sandoz:

Bij patiënten met hypertensie, ongeacht de leeftijd, oefent perindopril/indapamide een dosisafhankelijk bloeddrukverlagend effect uit op de diastolische en de systolische arteriële bloeddruk in liggende of staande houding. Deze bloeddrukverlagende werking houdt 24 uur aan. De daling van de bloeddruk wordt in minder dan één maand zonder tachyfylaxie bereikt; stopzetting van de behandeling heeft geen rebound-effect. In klinische studies had gelijktijdige toediening van perindopril en indapamide een synergistisch bloeddrukverlagend effect in vergelijking met toediening van perindopril of indapamide alleen.

Het effect van het combinatiepreparaat perindopril/indapamide 2,5mg/0,625mg (lage dosis van beide componenten) op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit is niet onderzocht.

In de PICXEL-studie, een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, werkzame-comparatorgecontroleerde studie is het effect van het combinatiepreparaat perindopril/indapamide op LVH met echocardiografie vergeleken met dat van enalapril als monotherapie.

In de PICXEL-studie werden patiënten met hypertensie en LVH (dat werd gedefinieerd als een linkerventrikelmassa-index (LVMI) >120 g/m² bij mannen en >100 g/m² bij vrouwen) gerandomiseerd naar perindopril 2 mg/indapamide 0,625 mg of enalapril 10 mg eenmaal per dag gedurende één jaar. De dosering werd op basis van de bloeddrukcontrole aangepast tot perindopril 8 mg en indapamide 2,5 mg of enalapril 40 mg eenmaal per dag. Slechts 34% van de patiënten bleef onder behandeling met perindopril 2 mg/indapamide 0,625 mg (versus 20% met enalapril 10 mg).

Op het einde van de behandeling was de LVMI significant meer gedaald in de perindopril/indapamidegroep (-10,1 g/m²) dan in de enalaprilgroep (-1,1 g/m²) in de totale gerandomiseerde patiëntenpopulatie. Het verschil in verandering van de LVMI tussen de groepen was -8,3 (95%-BI (-11,5 tot -5,0), p <0,0001).

Er werd een beter effect op de LVMI behaald met hogere doseringen van perindopril/indapamide dan de doseringen die goedgekeurd zijn voor Perindopril/Indapamide Sandoz 2 mg/0,625 mg tabletten en Perindopril/Indapamide Sandoz 4 mg/1,25 mg tabletten.

Wat de bloeddruk betreft was het berekende 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 gradaties van hypertensie: lichte tot matige of ernstige. Er is een daling in de systolische en de diastolische arteriële bloeddruk in liggende en staande houding vastgesteld.

De bloeddrukverlagende werking na een enkele dosis is maximaal na 4 tot 6 uur en houdt 24 uur aan.

Na 24 uur wordt het angiotensine-converterende enzym nog in hoge mate, voor ongeveer 80%, geremd.

Bij patiënten die op de behandeling reageren, wordt een normale bloeddruk bereikt na een maand en die blijft gehandhaafd zonder tachyfylaxie.

Stopzetting van de behandeling heeft geen rebound-effect op de hypertensie.

Perindopril heeft vaatverwijdende eigenschappen en herstelt de elasticiteit van de belangrijkste arteriële stammen, corrigeert histomorfometrische veranderingen van de arteriolen en vermindert de linkerventrikelhypertrofie.

Indien nodig leidt toevoeging van een thiazidediureticum tot een additief synergistisch effect. De combinatie van een remmer van het angiotensine-converterende enzym met een thiazidediureticum vermindert het risico op hypokaliëmie in vergelijking met een diureticum alleen.

Klinische onderzoeksgegevens over dubbele remming van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alleen en in combinatie met Ramipril Global Endpoint Trial) en VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) is gecombineerde behandeling met een ACE-remmer en een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.

ONTARGET is een onderzoek dat is uitgevoerd bij patiënten die bekend waren met een cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoening of diabetes mellitus type 2 met aanwijzingen voor eindorgaanschade. VA NEPHRON-D is een onderzoek dat is uitgevoerd bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.

Bij deze onderzoeken is geen significant gunstig effect op de renale en/of cardiovasculaire uitkomsten en mortaliteit aangetoond, maar er werd wel in vergelijking met monotherapie een verhoogd risico op hyperkaliëmie, op acute nierschade en/of op hypotensie vastgesteld.

Gezien de overeenkomende farmacodynamische eigenschappen, zijn deze resultaten eveneens relevant voor de andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen daarom niet in combinatie te worden gebruikt bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial bij Diabetes Type 2 Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) is een onderzoek dat was bedoeld om na te gaan of het voordelen had om aliskiren toe te voegen aan een standaardtherapie met een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en een chronische nieraandoening, een cardiovasculaire aandoening of beide. Het onderzoek werd vroegtijdig stopgezet omwille van het verhoogde risico op ongewenste voorvallen. Het aantal gevallen van zowel cardiovasculair overlijden als beroerte was hoger in de aliskirengroep dan in de placebogroep, en ongewenste voorvallen en interessante ernstige ongewenste voorvallen (hyperkaliëmie; hypotensie en renale disfunctie) werden vaker gerapporteerd in de aliskirengroep dan in de placebogroep.

Met betrekking tot indapamide:

Indapamide als monotherapie heeft een bloeddrukverlagend effect dat 24 uur aanhoudt. Dat effect treedt op bij gebruik van doseringen waarbij de diuretische eigenschappen minimaal zijn.

De bloeddrukverlagende werking correleert met een verbetering van de arteriële compliantie en een daling van de totale en de arteriolaire perifere vaatweerstand.

Indapamide vermindert de linkerventrikelhypertrofie.

Als een dosis van een thiazidediureticum of van met thiaziden verwante diuretica wordt overschreden, bereikt het antihypertensieve effect een plateau, terwijl de bijwerkingen blijven toenemen. Als de behandeling ondoeltreffend is, mag de dosering niet worden verhoogd.

Voorts is aangetoond dat indapamide op korte, middellange en lange termijn bij patiënten met hypertensie:

- geen effect heeft op het vetmetabolisme: triglyceriden, LDL-cholesterol en HDL-cholesterol;
- geen effect heeft op het koolhydraatmetabolisme, ook niet bij diabetespatiënten met hypertensie.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens over het gebruik van perindopril/indapamide bij kinderen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Met betrekking tot perindopril/indapamide:

Gelijktijdige toediening van perindopril en indapamide verandert hun farmacokinetische eigenschappen niet in vergelijking met aparte toediening.

Met betrekking tot perindopril:

Absorptie en biologische beschikbaarheid

Na orale toediening wordt perindopril snel geabsorbeerd. De maximale concentratie wordt bereikt binnen een uur. De plasmahalfwaardetijd van perindopril is één uur.

Aangezien voedselinname de omzetting in perindopriilaat en dus de biologische beschikbaarheid vermindert, moet de dosis perindopril erbumine 's ochtends voorafgaand aan een maaltijd in één keer oraal worden toegediend.

Distributie

Het distributievolume is ongeveer 0,2 l/kg voor ongebonden perindopriilaat. De plasma-eiwitbinding van perindopriilaat bedraagt 20%, vooral aan het angiotensine-converterende enzym, maar is concentratieafhankelijk.

Biotransformatie

Perindopril is een prodrug. Zevenentwintig procent van de toegediende dosis van perindopril bereikt de bloedbaan als de actieve metaboliet perindopriilaat. Behalve het werkzame perindopriilaat levert perindopril nog vijf metabolieten die allemaal inactief zijn. De maximale plasmaconcentratie van perindopriilaat wordt binnen drie tot vier uur bereikt.

Eliminatie

Perindopriilaat wordt in de urine uitgescheiden en de terminale halfwaardetijd van de niet-gebonden fractie bedraagt ongeveer 17 uur, zodat de plateaufase binnen 4 dagen wordt bereikt.

Lineariteit/non-lineariteit

Er is een lineaire relatie aangetoond tussen de dosis van perindopril en de concentratie in het plasma.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Bij ouderen en bij patiënten met hart- of nierfalen wordt perindopriilaat minder snel uitgescheiden.

Nierinsufficiëntie

Het is wenselijk om de dosis aan te passen bij nierinsufficiëntie, afhankelijk van de graad van nierinsufficiëntie (creatinineklaring).

In geval van dialyse

De dialyseklaring van perindopriilaat is 70 ml/min.

Cirrose

De kinetiek van perindopril verandert bij patiënten met cirrose: de hepatische klaring van het moedermolecuul is 50% lager. De hoeveelheid perindopriilaat die wordt gevormd, vermindert echter niet en daarom hoeft de dosering niet te worden aangepast (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Met betrekking tot indapamide:

Absorptie

Indapamide wordt snel en volledig in het spijsverteringskanaal geabsorbeerd.

Bij de mens wordt de maximale plasmaconcentratie ongeveer één uur na orale toediening van het product bereikt.

Distributie

De plasma-eiwitbinding is 79%.

Biotransformatie en eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd ligt tussen 14 en 24 uur (gemiddeld 18 uur). Herhaalde toediening veroorzaakt geen accumulatie. De eliminatie gebeurt hoofdzakelijk via de urine (70% van de dosis) en de feces (22%) in de vorm van inactieve metabolieten.

Speciale patiëntengroepen

Nierinsufficiëntie

De farmacokinetiek verandert niet bij patiënten met nierinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Perindopril/indapamide is iets toxischer dan zijn bestanddelen. Renale verschijnselen lijken niet te worden versterkt bij ratten. Het combinatiepreparaat veroorzaakt echter gastro-intestinale toxiciteit bij honden en de toxische effecten op de moeder lijken toe te nemen bij ratten (in vergelijking met perindopril).

Die bijwerkingen werden evenwel waargenomen bij toediening van doses die overeenstemmen met een zeer grote veiligheidsmarge bij vergelijking met de gebruikte therapeutische doseringen. In preklinische studies die zijn uitgevoerd met perindopril en indapamide apart is geen genotoxiciteit of carcinogeen potentieel aangetoond. In studies naar reproductietoxiciteit is geen embryotoxiciteit of teratogeniteit aangetoond, en de vruchtbaarheid was niet verminderd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hydroxypropyl- β -cyclodextrine
Lactosemonohydraat
Povidon K25
Gesilicificeerde microkristallijne cellulose
Gehydrateerd colloïdaal siliciumdioxide
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Pvc/pvdc / Alu blisterverpakking in Alu zak met droogmiddel

Houdbaarheid na eerste opening van de zak:
6 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

Bewaaromstandigheden na eerste opening van de zak:
Bewaren beneden 25°C

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in Alu/Alu blisterverpakkingen of in pvc/pvdc / Alu blisterverpakking in Alu zak met droogmiddel, die in een kartonnen doos zijn gedaan.

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

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

Sandoz nv., Telecom Gardens , Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

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

Alu/Alu blisterverpakkingen: BE 370745

Pvc/pvdc / Alu blisterverpakking: BE 370754

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03/06/2010

Datum van laatste verlenging: 06/09/2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuring: 12/2021