

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Perindopril/Indapamide/Amlodipine EG 5 mg/1,25 mg/5 mg filmomhulde tabletten
Perindopril/Indapamide/Amlodipine EG 5 mg/1,25 mg/10 mg filmomhulde tabletten
Perindopril/Indapamide/Amlodipine EG 10 mg/2,5 mg/5 mg filmomhulde tabletten
Perindopril/Indapamide/Amlodipine EG 10 mg/2,5 mg/10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg perindoprilarginine overeenkomend met 3,395 mg perindopril, 1,25 mg indapamide en 5 mg amlodipine (onder de vorm van amlodipine.besilaat).
Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg perindoprilarginine overeenkomend met 3,395 mg perindopril, 1,25 mg indapamide en 10 mg amlodipine (onder de vorm van amlodipine.besilaat).
Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg perindoprilarginine overeenkomend met 6,790 mg perindopril, 2,5 mg indapamide en 5 mg amlodipine (onder de vorm van amlodipine.besilaat).
Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg perindoprilarginine overeenkomend met 6,790 mg perindopril, 2,5 mg indapamide en 10 mg amlodipine (onder de vorm van amlodipine.besilaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Perindopril/Indapamide/Amlodipine EG 5 mg/1,25 mg/5 mg: witte, langwerpige filmomhulde tabletten, met opdruk "TEV" aan één kant en "2" aan de andere kant. Afmetingen: ongeveer 12,3 mm x 6,5 mm.

Perindopril/Indapamide/Amlodipine EG 5 mg/1,25 mg/10 mg: lichtbeige, ronde filmomhulde tabletten, met opdruk "TEV" aan één kant en "3" aan de andere kant. Diameter: ongeveer 9,0 mm.

Perindopril/Indapamide/Amlodipine EG 10 mg/2,5 mg/5 mg: lichtbeige, langwerpige filmomhulde tabletten, met opdruk "TEV" aan één kant en "4" aan de andere kant. Afmetingen: ongeveer 12,3 mm x 6,5 mm.

Perindopril/Indapamide/Amlodipine EG 10 mg/2,5 mg/10 mg: witte, ronde, filmomhulde tabletten, met opdruk "TEV" aan één kant en "5" aan de andere kant. Diameter: ongeveer 9,0 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Perindopril/Indapamide/Amlodipine EG is geïndiceerd als substitutietherapie voor de behandeling van essentiële hypertensie bij patiënten die al onder controle zijn met perindopril/indapamide als vaste dosiscombinatie en amlodipine, genomen in dezelfde dosis.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Eén Perindopril/Indapamide/Amlodipine EG filmomhulde tablet per dag in één enkele dosis, liefst 's morgens en vóór een maaltijd in te nemen.

De vaste dosiscombinatie is niet geschikt voor een laadtherapie.

Als de dosis veranderd moet worden, moet deze getitreerd worden met de individuele componenten.

Bijzondere populaties

Nierfunctiestoornissen (zie rubriek 4.3 en 4.4)

Bij ernstig nierfalen (creatinineklaring onder 30 ml/min) is de behandeling gecontra-indiceerd.

Bij patiënten met matig nierfalen (creatinineklaring 30-60 ml/min), is

Perindopril/Indapamide/Amlodipine EG in doses van 10 mg/2,5 mg /5 mg en 10 mg/2,5 mg/10 mg gecontra-indiceerd. Het is aanbevolen om de behandeling te beginnen met de adequate dosering van de vrije combinatie.

Het gebruikelijke medische toezicht omvat frequente opvolging van creatinine en kalium.

Gelijktijdig gebruik van perindopril met aliskiren is gecontra-indiceerd bij behandeling van patiënten met nierfalen (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubriek 4.3).

Leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2)

Bij ernstig leverfalen is Perindopril/Indapamide/Amlodipine EG gecontra-indiceerd.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met licht tot matig leverfalen omdat de doseringsaanbevelingen voor amlodipine bij deze patiënten nog niet zijn vastgelegd.

Ouderen (zie rubriek 4.4)

Perindoprilat wordt minder goed geëlimineerd bij ouderen (zie rubriek 5.2).

Ouderen kunnen behandeld worden met Perindopril/Indapamide/Amlodipine EG volgens hun nierfunctie (zie rubriek 4.3).

Pediatrie patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van de vaste combinatie van perindopril/indapamide/amlodipine bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Dialysepatiënten
- Patiënten met onbehandeld gedecompenseerd hartfalen
- Ernstige nieraandoening (creatinineklaring < 30 ml/min)
- Matig nierfalen (creatinineklaring onder 60 ml/min) voor Perindopril/Indapamide/Amlodipine EG doses met 10 mg/2,5 mg perindopril/indapamidecombinatie (bv. Perindopril/Indapamide/Amlodipine EG 10 mg/2,5 mg/5 mg en 10 mg/2,5 mg/10 mg)
- Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen, andere sulfonamiden, dihydropyridinederivaten, alle andere ACE-remmers of voor één van de hulpstoffen vermeld in rubriek 6.1.
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem bij een eerdere ACE-remmertherapie (zie rubriek 4.4)
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6)
- Hepatische encefalopathie
- Ernstige leverinsufficiëntie
- Hypokaliëmie
- Ernstige hypotensie
- Shock, inclusief cardiogene shock
- Obstructie van de uitstroom van het linkerventrikel (bv. hooggradige aortastenose)
- Hemodynamisch onstabiel hartfalen na acuut myocardinfarct
- Gelijktijdig gebruik van Perindopril/Indapamide/Amlodipine EG met aliskirenhoudende producten is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierfalen (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1)
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. Perindopril/Indapamide/Amlodipine EG mag niet eerder gestart worden dan 36 uur na de laatste dosis van sacubitril/valsartan (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

- Extracorporele behandelingen die leiden tot contact van het bloed met negatief geladen oppervlakten (zie rubriek 4.5)
- Significante bilaterale nierslagaderstenose of stenose van de slagader aan een alleen werkende nier (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Alle waarschuwingen in verband met elk bestanddeel in de lijst hieronder geldt ook voor de vaste combinatie van Perindopril/Indapamide/Amlodipine EG.

Specifieke waarschuwingen

Lithium

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

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronstelsel (RAAS)

Er zijn aanwijzingen dat het gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren het risico verhoogt op hypotensie, hyperkaliëmie en de nierfunctie aantast (zelfs tot acuut nierfalen). Dubbele blokkade van RAAS door gecombineerd gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren is daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als dubbeleblokkadetherapie absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen gebeuren onder toezicht van een specialist en met een nauwlettende opvolging van de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk. ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers mogen niet gelijktijdig gebruikt worden bij patiënten met diabetische nefropatie.

Kaliumsparende geneesmiddelen, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers

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

Neutropenie/agranulocytose/trombocytopenie/anemie

Neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie werden gemeld bij patiënten op ACE-remmers. Bij patiënten met een normale nierfunctie en zonder andere complicerende factoren, komt neutropenie zelden voor. Uiterste voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van perindopril bij patiënten met een vasculaire collageenaandoening, op immunosuppressieve therapie, behandeld met allopurinol of procaïnamide, of een combinatie van deze complicerende factoren, vooral bij een bekende verstoorde nierfunctie. Sommige van deze patiënten hebben ernstige infecties ontwikkeld, die in enkele gevallen niet reageerden op een intensieve antibioticatherapie. Als perindopril wordt gebruikt bij deze patiënten, is het raadzaam om regelmatig de witte bloedcellen te laten tellen en de patiënten moeten de instructie krijgen om elk teken van infectie te melden (bv. keelpijn, koorts) (zie rubriek 4.8).

Renovasculaire hypertensie

Er is een hoger risico op hypotensie en nierinsufficiëntie wanneer patiënten met bilaterale nierslagaderstenose of stenose van de slagader naar een alleen werkende nier worden behandeld met een ACE-remmer (zie rubriek 4.3). De behandeling met diuretica kan een bijdragende factor zijn. Verlies van nierfunctie kan optreden bij slechts kleine veranderingen in serumcreatinine, zelfs bij patiënten met unilaterale nierslagaderstenose.

Overgevoeligheid/angio-oedeem

Angio-oedeem in het aangezicht, de extremiteiten, lippen, tong, glottis en/of larynx werd zelden gemeld bij patiënten met ACE-remmers, ook perindopril. Dit kan optreden op om het even welk ogenblik tijdens de behandeling. In zulke gevallen moet de behandeling met perindopril direct gestopt worden en de geschikte behandeling en het geschikte toezicht worden ingesteld om zeker te stellen dat de symptomen volledig verdwijnen voordat de patiënt ontslagen wordt. In de gevallen waar de zwelling beperkt is gebleven tot het gezicht en de lippen lost de toestand zich over het algemeen op

zonder behandeling, hoewel antihistamines nuttig zijn gebleken voor de verlichting van de symptomen.

Angio-oedeem geassocieerd met laryngeaal oedeem kan fataal zijn. Als de tong, glottis en/of larynx getroffen zijn, wat waarschijnlijk de luchtwegen obstrueert, moet onmiddellijk de gepaste behandeling worden verstrekt, die eventueel subcutane toediening van een adrenalineoplossing bij 1:1000 (0,3 ml tot 0,5 ml) en/of het vrijhouden van de luchtwegen kan inhouden.

Zwarte patiënten op ACE-remmers bleken een hogere incidentie van angio-oedeem te vertonen dan niet-zwarte patiënten.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem zonder verband met ACE-remmers kunnen een hoger risico lopen op angio-oedeem bij toediening samen met een ACE-remmer (zie rubriek 4.3).

Intestinaal angio-oedeem werd zelden gemeld bij patiënten behandeld met ACE-remmers. Deze patiënten hadden buikpijn (met of zonder misselijkheid of braken); in sommige gevallen was er geen voorafgaand faciaal angio-oedeem en de C-1-esteraseconcentratie was normaal. Het angio-oedeem werd gediagnosticeerd door procedures als abdominale CT-scan of echografie of tijdens chirurgie en de symptomen verdwenen als de behandeling met de ACE-remmer werd gestopt. Intestinaal angio-oedeem moet opgenomen worden in de differentiële diagnose van patiënten op ACE-remmers met buikpijn.

Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege het verhoogde risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.3). Sacubitril/valsartan mag niet opgestart worden tot 36 uur na de laatste dosis van perindopril. Als een behandeling met sacubitril/valsartan wordt stopgezet, mag de behandeling met perindopril niet gestart worden tot 36 uur na de laatste dosis van sacubitril/valsartan (zie rubrieken 4.3 en 4.5). Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met neprilysin-remmers (NEP-remmers) (bv. racecadotril), mTOR-remmers (bv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en gliptines (bv. linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) kan leiden tot een verhoogd risico op angio-oedeem (bv. zwelling van de luchtwegen of tong, met of zonder respiratoire hinder) (zie rubriek 4.5). Voorzichtigheid is geboden wanneer racecadotril, mTOR-remmers (bv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en gliptines (bv. linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) worden opgestart bij een patiënt die al een ACE-remmer gebruikt.

Anafylactoïde reacties tijdens desensitisatie

Er zijn geïsoleerde meldingen geweest van patiënten die aanhoudende, levensbedreigende anafylactoïde reacties hadden als ze ACE-remmers kregen tijdens een desensibilisatiebehandeling met bijengif. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van ACE-remmers bij allergische patiënten behandeld voor desensibilisatie, en vermeden bij hen die gifimmunotherapie ondergaan. Deze reacties konden echter voorkomen worden door een tijdelijke onderbreking van de ACE-remmerbehandeling gedurende ten minste 24 uur vóór de behandeling bij patiënten die zowel ACE-remmers als desensibilisatie vereisen.

Anafylactoïde reacties tijdens LDL-afereze

In zeldzame gevallen vertoonden patiënten op ACE-remmers tijdens een afereze voor lage dichtheidslipoproteïne of LDL met dextraansulfaat levensbedreigende anafylactoïde reacties. Deze reacties werden voorkomen door tijdelijk de behandeling met ACE-remmers vóór elke afereze te onderbreken.

Hemodialysepatiënten

Anafylactoïde reacties werden gemeld bij patiënten op dialyse met hogefluxmembranen (bv. AN 69®) die gelijktijdig behandeld worden met een ACE-remmer. Bij deze patiënten moet worden overwogen om een ander type dialysemembraan te gebruiken of een verschillende klasse van antihypertensiva.

Primair aldosteronisme:

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

Zwangerschap

ACE-remmers mogen niet ingezet worden tijdens de zwangerschap. Tenzij voortzetting van de behandeling met ACE-remmers beschouwd wordt als essentieel, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, overschakelen naar antihypertensieve behandelingen waarvoor het veiligheidsprofiel bekend is voor gebruik bij zwangerschap. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestopt worden, en als dit aangewezen is, moet er een alternatieve therapie worden ingezet (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Hepatische encefalopathie

Wanneer de leverfunctie verstoord is, kunnen thiazidediuretica en thiazide-achtige diuretica hepatische encefalopathie veroorzaken die tot coma kan evolueren, vooral als er sprake is van een verstoord elektrolytenevenwicht. 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 tegen artificiële UVA.

Voorzorgen voor het gebruik

Nierfunctie

- Bij ernstige nieraandoeningen (creatinineklaring < 30 ml/min) is de behandeling gecontra-indiceerd.
- Voor patiënten met een matig nierfalen (creatinineklaring < 60 ml/min) is de behandeling gecontra-indiceerd met Perindopril/Indapamide/Amlodipine EG in dosiscombinaties van 10 mg/2,5 mg perindopril/indapamide (bv. Perindopril/Indapamide/Amlodipine EG 10 mg/2,5 mg /5 mg en 10 mg/2,5 mg/10 mg). Bij sommige hypertensieve patiënten zonder bestaande zichtbare nierletsels en bij wie renale bloedtests wijzen op functionele nierinsufficiëntie, moet de behandeling gestopt worden en zo mogelijk opnieuw gestart worden met een lagere dosis ofwel met slechts één van beide bestanddelen.

Bij deze patiënten moet de gebruikelijke medische opvolging een frequente controle van kalium en creatinine omvatten, na twee weken behandeling en dan om de twee maanden tijdens de periode van therapeutische stabiliteit. Nierfalen werd gemeld, voornamelijk bij patiënten met ernstig hartfalen of onderliggend nierfalen, waaronder nierslagaderstenose.

Het geneesmiddel is gewoonlijk niet aanbevolen bij bilaterale nierslagaderstenose of een alleen functionerende nier.

- Risico op arteriële hypotensie en/of nierinsufficiëntie (bij hartinsufficiëntie, water- en elektrolytdepletie enz.). Sterke stimulatie van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem werd waargenomen met perindopril, 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 inhibitor van het angiotensineconverterend enzym kan daarom, vooral bij de eerste toediening en tijdens de eerste twee weken van de behandeling, een 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. Bij patiënten met een ischemische hart- of cerebrovasculaire aandoening kan een sterke bloeddrukdaling leiden tot een myocardinfarct of cerebrovasculair accident.

- Thiazidediuretica en thiazidegerelateerde diuretica zijn alleen volledig doeltreffend als de nierfunctie normaal is of slechts licht verstoord (creatinineconcentraties lager dan ongeveer 25mg/l, dus 220 micromol/l voor een volwassene).
Bij ouderen moeten de plasmacreatininewaarden aangepast worden naar leeftijd, gewicht en geslacht.
Hypovolemie als gevolg van verlies van water en natrium veroorzaakt door het diureticum in het begin van de behandeling, veroorzaakt een daling in de glomerulaire filtratie. Dit kan leiden tot een stijging in bloedureum en creatinineconcentraties. Deze voorbijgaande functionele nierinsufficiëntie heeft geen nadelige gevolgen bij patiënten met een normale nierfunctie, maar kan bestaand nierfalen verergeren.
- Amlodipine kan gebruikt worden in normale doses bij patiënten met nierfalen. Veranderingen in amlodipineplasmaconcentraties zijn niet gecorreleerd met de graad van nierfalen.
- Het effect van de combinatie Perindopril/Indapamide/Amlodipine EG werd niet getest bij nierdisfunctie. Bij nierfalen moeten de doses van Perindopril/Indapamide/Amlodipine EG rekening houden met de individuele componenten afzonderlijk.

Hypotensie en water- en natriumdepletie

- Er is een risico op plotse hypotensie bij bestaande natriumdepletie (vooral bij personen met nierslagaderstenose). Daarom moeten er systematisch tests worden uitgevoerd voor klinische tekenen van water- en elektrolytdepletie, die kunnen optreden met een intercurrente episode van diarree of braken. Bij deze patiënten moeten de plasma-elektrolyten regelmatig gecontroleerd worden.
Duidelijke hypotensie kan de toediening vereisen van een intraveneuze infusie van isotonische zoutoplossing. Voorbijgaande hypotensie is geen contra-indicatie voor de voortzetting van de behandeling. Nadat bevredigende waarden voor bloedvolume en bloeddruk bereikt zijn, kan de behandeling opnieuw gestart worden met een lagere dosis of met slechts één van de bestanddelen.
- De daling in de natriumspiegel kan aanvankelijk asymptomatisch verlopen en daarom is het essentieel om deze regelmatig te testen. De tests moeten vaker uitgevoerd worden bij bejaarden en cirrotische patiënten (zie rubrieken 4.8 en 4.9).
- Elke diuretische behandeling kan hyponatriëmie veroorzaken, soms met zeer ernstige gevolgen. Hyponatriëmie met hypovolemie kan verantwoordelijk zijn voor dehydratie en orthostatische hypotensie. Gelijkijdig verlies van chloorionen kan leiden tot secundaire compenserende metabolische alkalose: de incidentie en ernst van dit effect zijn licht.

Kaliumconcentratie

- De combinatie van indapamide met perindopril en amlodipine voorkomt het ontstaan van hypokaliëmie niet, vooral bij diabetici of bij patiënten met nierfalen. Net als met alle antihypertensiva in combinatie met een diureticum, moet de plasmakaliumspiegel regelmatig gecontroleerd worden.
- Stijgingen in serumkalium werden waargenomen bij patiënten behandeld met ACE-remmers, ook met perindopril. ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken omdat ze de vrijgave van aldosteron remmen. Het effect is gewoonlijk niet significant bij patiënten met een normale nierfunctie. Risicofactoren voor de ontwikkeling van hyperkaliëmie omvatten nierinsufficiëntie, achteruitgang van de nierfunctie, leeftijd (> 70 jaar), diabetes mellitus, intercurrente voorvallen, vooral dehydratie, acute hartdecompensatie, metabole acidose en gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica (bv. spironolacton, eplerenon, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumhoudende zoutvervangers; of patiënten die andere geneesmiddelen innemen die gepaard gaan met een stijging van de serumkaliumwaarden (bv. heparine, cotrimoxazol, ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol) en vooral aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers. Het gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica of kaliumbevattende zoutvervangers kan leiden tot een beduidende stijging in serumkalium, vooral bij patiënten met een verstoorde nierfunctie. Hyperkaliëmie kan ernstige, soms fatale aritmie veroorzaken. Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers moeten voorzichtig gebruikt worden bij patiënten die ACE-remmers krijgen, en de waarden voor serumkalium en de nierfunctie moeten opgevolgd worden. Als gelijktijdig gebruik van de hierboven genoemde middelen gerechtvaardigd geacht wordt, moeten ze met voorzorg gebruikt worden en moet serumkalium vaak gecontroleerd worden (zie rubriek 4.5).

- Kaliumdepletie met hypokaliëmie is een groot risico met thiazidediuretica en thiazidegerelateerde diuretica. Hypokaliëmie kan spierstoornissen veroorzaken. Gevallen van rhabdomyolyse werden gemeld, voornamelijk in de context van ernstige hypokaliëmie. Het risico op verlaagde kaliumconcentraties (< 3,4 mmol/l) moet vermeden worden bij sommige populaties met een hoog risico zoals ouderen en/of ondervoede patiënten, ongeacht of ze meerdere geneesmiddelen gebruiken, cirrotische patiënten met oedeem en ascites, coronairlijders en patiënten met hartfalen. In zulke gevallen verhoogt hypokaliëmie de toxiciteit voor het hart van hartglycosiden en het risico op ritmestoornissen. Patiënten met een lang QT-interval lopen ook risico, ongeacht of de oorzaak congenitaal of iatrogeen is. Hypokaliëmie werkt net als bradycardie als een bevorderende factor voor het ontstaan van ernstige ritmestoornissen, vooral torsades de pointes, wat fataal kan zijn. In al deze gevallen is het nodig om de kaliumconcentratie vaker te testen. De eerste meting van de plasmakaliumspiegel moet uitgevoerd worden in de eerste week na het begin van de behandeling. Als er lage kaliumconcentraties worden gedetecteerd, moeten deze gecorrigeerd worden. Hypokaliëmie gepaard met een lage serummagnesiumspiegel kan resistent zijn voor behandeling, tenzij de serummagnesiumspiegel wordt bijgesteld.

Calciumspiegel

Thiazidediuretica en thiazidegerelateerde diuretica kunnen de urinaire uitscheiding verminderen van calcium en een lichte en voorbijgaande stijging van de plasmacalciumspiegel veroorzaken. Een sterk verhoogde calciumspiegel kan verband houden met ongediagnosticeerde hyperparathyroïdie. In zulke gevallen moet de behandeling gestopt worden voordat de parathyroïde werking wordt getest (zie rubriek 4.8).

Plasmamagnesiumwaarden:

Thiaziden en aanverwante diuretica, inclusief indapamide, bleken de uitscheiding van magnesium in urine te versterken, wat kan leiden tot hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.5 en 4.8).

Renovasculaire hypertensie

De behandeling voor renovasculaire hypertensie is revascularisatie. Niettemin kunnen angiotensineconverterende enzymremmers gunstig zijn bij patiënten met renovasculaire hypertensie die wachten op de correctieve chirurgie of wanneer zo'n operatie niet mogelijk is.

Als Perindopril/Indapamide/Amlodipine EG wordt voorgeschreven aan patiënten met bekende of vermoede nierslagaderstenose, moet de behandeling gestart worden in een ziekenhuisomgeving bij een lage dosis en de nierfunctie en kaliumconcentratie moeten opgevolgd worden, aangezien sommige patiënten een functionele nierinsufficiëntie hebben ontwikkeld, die omkeerbaar was bij beëindiging van de behandeling.

Hoesten

Droge hoest werd gemeld bij gebruik van ACE-remmers. Deze wordt gekenmerkt door zijn persistentie en door de verdwijning als de behandeling wordt gestopt. Bij dit symptoom moet gedacht worden aan een iatrogene etiologie. Als het voorschrift van een remmer van het angiotensineconverterend enzym nog steeds voorrang krijgt, kan de voortzetting van de behandeling overwogen worden.

Atherosclerose

Het risico van hypotensie bestaat voor alle patiënten, maar bijzondere voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een ischemische hartaandoening of cerebrale circulatoire insufficiëntie - de behandeling moet ingezet worden met een lage dosis.

Hypertensieve crisis

De veiligheid en werkzaamheid van Amlodipine voor hypertensie-aanvallen werd niet bepaald.

Hartfalen/ernstige hartinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hartfalen.

In een langdurende placebogecontroleerde studie bij patiënten met ernstig hartfalen (NYHA-klasse III en IV) was de gemelde incidentie van longoedeem hoger in de groep behandeld met amlodipine dan in

de placebogroep. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van calciumkanaalblockers, ook amlodipine, bij patiënten met congestief hartfalen, omdat ze het risico kunnen verhogen op cardiovasculaire voorvallen en mortaliteit in de toekomst. Bij patiënten met ernstige hartinsufficiëntie (graad IV) moet de behandeling gestart worden onder medisch toezicht en met een lagere begintosis. De behandeling met bètablokkers mag bij hypertensieve patiënten met coronaire insufficiëntie niet stopgezet worden: de ACE-remmer moet toegevoegd worden aan de bètablokker.

Aorta- of mitralisklepstenose, hypertrofe cardiomyopathie

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van ACE-remmers bij patiënten met een obstructie in de uitstroom van het linkerventrikel.

Diabetici

Bij patiënten met insuline-afhankelijke diabetes mellitus (spontane neiging tot verhoogde kaliumwaarden) moet de behandeling gestart worden onder medisch toezicht met een lagere begintosis. De glykemie moet nauwlettend gevolgd worden bij diabetici die eerder werden behandeld met orale antidiabetica of insuline, vooral tijdens de eerste maand van de behandeling met een ACE-remmer. Opvolging van de suikerspiegel is belangrijk bij suikerpatiënten, vooral wanneer de kaliumconcentratie laag is.

Etnische verschillen

Net als andere ACE-remmers is perindopril blijkbaar minder doeltreffend om de bloeddruk te verlagen bij zwarte mensen dan bij niet-zwarte mensen, mogelijk vanwege een hogere prevalentie van aandoeningen door een laag reninegehalte in de zwarte populatie hypertensiepatiënten.

Chirurgie/anesthesie

ACE-remmers kunnen hypotensie veroorzaken bij anesthesie, vooral wanneer het toegediende anestheticum een middel is dat de bloeddruk kan verlagen.

Daarom is het aanbevolen de behandeling met langwerkende ACE-remmers zoals perindopril zo mogelijk één dag voor de operatie te stoppen.

Leverinsufficiëntie

In zeldzame gevallen werden ACE-remmers geassocieerd met een syndroom dat begint met stuwingsgeelzucht en progresseert naar fulminante necrose en (soms) overlijden. Het mechanisme van dit syndroom is nog niet opgehelderd. Patiënten die ACE-remmers krijgen en geelzucht of duidelijke stijgingen ontwikkelen in de leverenzymen, moeten stoppen met de ACE-remmer en de geschikte medische opvolging krijgen (zie rubriek 4.8).

De halfwaardetijd van amlodipine is langer en de AUC groter bij patiënten met een verstoorde leverfunctie; er werden geen doseringsaanbevelingen bepaald. Amlodipine moet daarom ingezet worden bij de laagste dosis van de dosisspreiding. Zowel in het begin van de behandeling als bij een dosisverhoging is voorzichtigheid geboden. Bij patiënten met ernstig leverfalen kunnen een tragere dosistitratie en nauwlettend toezicht vereist zijn.

Het effect van de combinatie van perindopril/indapamide/amlodipine werd niet getest bij leverdisfunctie. Rekening houdend met het effect van elke individuele component van deze combinatie, is Perindopril/Indapamide/Amlodipine EG gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstig leverfalen, en voorzichtigheid is geboden bij patiënten met licht tot matig leverfalen.

Urinezuur

De neiging tot jichtaanvallen kan toenemen bij hyperurikemische patiënten.

Oudere patiënten

De nierfunctie en kaliumconcentratie moeten getest worden vóór het begin van de behandeling. De startdosis wordt vervolgens aangepast volgens de respons van de bloeddruk, vooral bij water- en elektrolytdepletie, om het plotse ontstaan van hypotensie te voorkomen.

Bij ouderen is voorzichtigheid geboden bij een dosisverhoging van amlodipine (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Choroïdale effusie, acute myopie en secundair geslotenkamerhoekglaucoom

Sulfonamide of sulfonamidederivaten kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken, die leidt tot choroïdale effusie met een defectueus gezichtsveld, voorbijgaande myopie en acuut geslotenkamerhoekglaucoom. De symptomen omvatten een acuut begin van verminderde gezichtsscherpte of pijn aan de ogen en treden meestal op binnen uren tot weken na de start met het geneesmiddel. Onbehandeld acuut geslotenkamerhoekglaucoom kan leiden tot permanent zichtverlies. De primaire behandeling is zo snel mogelijk stoppen met het geneesmiddel. Het kan nodig zijn om een snelle medische of chirurgische behandeling te overwegen als de intra-oculaire druk niet onder controle komt. Risicofactoren voor het ontstaan van acuut geslotenkamerhoekglaucoom kunnen liggen in een voorgeschiedenis van sulfonamide- of penicillineallergie.

Atleten

Atleten moeten weten dat dit product een werkzaam bestanddeel bevat dat een positieve reactie kan veroorzaken bij dopingtests.

Hulpstoffen

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gegevens uit klinische experimenten hebben aangetoond dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronstelsel (RAAS) door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren gepaard gaat met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie (tot zelfs acuut nierfalen) vergeleken met het gebruik van een enkelvoudige RAAS-blokker (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen:

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd omdat dit het risico op angio-oedeem verhoogt (zie rubriek 4.3 en 4.4). Sacubitril/valsartan mag niet opgestart worden tot 36 uur na de laatste dosis van perindopril. De behandeling met perindopril mag niet eerder gestart worden dan 36 uur na de laatste dosis van sacubitril/valsartan (zie ook rubrieken 4.3 en 4.4). Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met racecadotril, mTOR-remmers (bv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en gliptines (bv. linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) kan leiden tot een verhoogd risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.4)

Geneesmiddelen die hyperkaliëmie induceren:

Hoewel de serumkaliumspiegel gewoonlijk binnen de normale grenzen blijft, kan er hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten behandeld met Perindopril/Indapamide/Amlodipine EG. Sommige geneesmiddelen of therapeutische klassen kunnen vaker hyperkaliëmie veroorzaken: aliskiren, kaliumzouten, kaliumsparende diuretica (bv. spironolacton, triamteren of amiloride), ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten, NSAID, heparines, immunosuppressieve stoffen als ciclosporine of tacrolimus, trimethoprim en cotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), omdat van trimethoprim bekend is dat het werkt als een kaliumsparend diureticum zoals amiloride. De combinatie van deze geneesmiddelen verhoogt het risico op hyperkaliëmie. Daarom is de combinatie van Perindopril/Indapamide/Amlodipine EG met de hierboven genoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is, moeten ze voorzichtig gebruikt worden en moet de serumkaliumspiegel vaak worden gecontroleerd.

Gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3):

Aliskiren: Bij patiënten met diabetes of nierstoornissen neemt het risico toe op hyperkaliëmie, achteruitgang van de nierfunctie en cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

Extracorporele behandelingen: Extracorporele behandelingen die leiden tot contact van het bloed met negatief geladen oppervlakten zoals dialyse of hemofiltratie met bepaalde hogefluxmembranen (bv. polyacrylonitrilmembranen) en afereze voor lagedichtheidslipoproteïne met dextraansulfaat, vanwege

een hoger risico op ernstige anafylactoïde reacties (zie rubriek 4.3). Als een dergelijke behandeling aangewezen is, moet worden overwogen om een ander type dialysemembraan te gebruiken of een andere klasse van antihypertensiva.

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen:

Bestanddeel	Bekende interactie met het volgende product	Interactie met een ander geneesmiddel
Perindopril / indapamide	Lithium	Omkeerbare stijgingen van de serumlithiumspiegel en toxiciteit werden gemeld tijdens gelijktijdige toediening van lithium met ACE-remmers. Gebruik van perindopril gecombineerd met indapamide samen met lithium is niet aanbevolen, maar als de gecombineerde therapie noodzakelijk blijkt, is een nauwlettend toezicht op de lithiumconcentratie noodzakelijk (zie rubriek 4.4).
Perindopril	Aliskiren	Bij andere patiënten dan die met diabetes of nierstoornissen neemt het risico toe op hyperkaliëmie, achteruitgang van de nierfunctie en cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit (zie rubriek 4.4).
	Gelijktijdige therapie met ACE-remmers en angiotensinereceptorblokkers	Er werd in de literatuur gemeld dat bij patiënten met een vastgestelde atherosclerotische aandoening, hartfalen, of met diabetes met terminale orgaanschade, gelijktijdige therapie met ACE-remmers en angiotensinereceptorblokkers gepaard gaat met een hogere frequentie van hypotensie, syncope, hyperkaliëmie en achteruitgang van de nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) dan bij het gebruik van één enkel product voor het renine-angiotensine-aldosteronsysteem. Dubbele blokkade (bv. door combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist) moet beperkt blijven tot individueel bepaalde gevallen met nauwlettende opvolging van de nierfunctie, kaliumconcentratie en bloeddruk (zie rubriek 4.4).
	Estramustine	Risico op meer bijwerkingen zoals angio-oedeem.
	Kaliumsparende geneesmiddelen (bv. triamteren, amiloride ...), kaliumzouten	Hyperkaliëmie (potentieel letaal), vooral samen met nierfalen (additieve hyperkaliëmische effecten). De combinatie van perindopril met de hierboven genoemde geneesmiddelen is niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Als gelijktijdig gebruik toch geïndiceerd is, is voorzichtigheid geboden en moet de serumkaliumspiegel vaak worden gecontroleerd. Zie voor gebruik van spironolacton bij hartfalen "Gelijktijdig gebruik dat bijzondere voorzorgen vereist".
Amlodipine	Dantroleen (infusie)	Bij dieren werden letale ventrikelfibrillatie en cardiovasculaire collaps waargenomen samen met hyperkaliëmie na toediening van verapamil en intraveneus dantroleen. Vanwege het risico op hyperkaliëmie is het aanbevolen om de gelijktijdige toediening van calciumkanaalblokkers zoals amlodipine te vermijden bij patiënten die gevoelig zijn voor maligne hyperthermie en voor de behandeling van maligne hyperthermie.
	Grapefruit- of pompelmoessap	De biobeschikbaarheid kan verhoogd zijn bij sommige patiënten en dit versterkt de bloeddrukverlagende effecten.

Gelijktijdig gebruik dat bijzondere voorzorgen vereist:

Bestanddeel	Bekende interactie met het volgende product	Interactie met een ander geneesmiddel
Perindopril / indapamide	Baclofen	Toegenomen antihypertensief effect. Volg de bloeddruk op en pas zo nodig de antihypertensieve dosering aan.

	Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (inclusief hoge doses acetylsalicylzuur)	Wanneer ACE-remmers tegelijk worden toegediend met niet-steroïde anti-inflammatoire farmaca (dus acetylsalicylzuur bij anti-inflammatoire doses, COX-2-remmers en niet-selectieve NSAID), kan het antihypertensieve effect getemperd worden. Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met NSAID kan leiden tot een hoger risico op achteruitgang van de nierfunctie, met mogelijk acuut nierfalen, en een stijging in serumkalium, vooral bij patiënten met een bestaande slechte nierfunctie. De combinatie moet voorzichtig worden toegediend, vooral bij bejaarden. De patiënten moeten adequaat worden gehydrateerd en er moet overwogen worden om de nierfunctie te volgen na de opstart van de gelijktijdige therapie en daarna nog met regelmatige tussenpozen.
Perindopril	Antidiabetica (insulines, orale hypoglykemische stoffen)	Epidemiologisch onderzoek heeft erop gewezen dat gelijktijdige toediening van ACE-remmers en antidiabetische geneesmiddelen (insulines, orale hypoglykemische middelen) het bloedglucoseverlagende effect kunnen versterken met risico van hypoglykemie. Dit verschijnsel leek meer op te treden tijdens de eerste weken van de gecombineerde behandeling en bij patiënten met nieraandoeningen.
	Niet-kaliumsparende diuretica	Patiënten op diuretica, en vooral degenen die last hebben van volume- en/of zoutdepletie, kunnen een te sterke bloeddruk daling ondervinden na de aanvang van de therapie met een ACE-remmer. De kans op hypotensieve effecten kan verlaagd worden door te stoppen met het diureticum, door de inname van vocht of zout te verhogen voordat de therapie met lage en progressieve doses perindopril wordt ingesteld. Bij arteriële hypertensie, wanneer een eerdere diuretische therapie zout- of vochtverlies kan hebben veroorzaakt, zijn er twee opties: ofwel stoppen met het diureticum vóór de start met de ACE-remmer - in dit geval kan daarna een niet-kaliumsparend diureticum opnieuw worden opgestart, ofwel de ACE-remmer inzetten met een lage dosering en geleidelijk verhogen. Bij met diureticum behandeld congestief hartfalen moet de ACE-remmer worden opgestart met een zeer lage dosering, mogelijks na verlaging van de dosering van het geassocieerde niet-kaliumsparende diureticum. In alle gevallen moet de nierfunctie (creatinineconcentraties) opgevolgd worden tijdens de eerste paar weken van de ACE-remmerbehandeling.
	Kaliumsparende diuretica (eplerenon, spironolacton)	Met eplerenon of spironolacton in doses tussen 12,5 mg tot 50 mg per dag en met lage doses ACE-remmers: Bij de behandeling van hartfalen klasse II-IV (NYHA) met een ejectiefractione < 40%, en eerdere behandeling met ACE-remmers en lisdiuretica, is er een risico op hyperkaliëmie, potentieel letaal, vooral als de voorgeschreven aanbevelingen voor deze combinatie niet worden nageleefd. Voordat deze combinatie wordt opgestart, moet er gecontroleerd worden op afwezigheid van hyperkaliëmie en nierfalen. Nauwlettende opvolging van de kaliëmie en creatininemie is aanbevolen in de eerste maand van de behandeling, in het begin eenmaal per week en daarna maandelijks.
Indapamide	Geneesmiddelen die torsades de pointes induceren	Vanwege het risico op hypokaliëmie moet indapamide voorzichtig worden toegediend bij combinatie met geneesmiddelen die torsades de pointes induceren, zoals onder andere: <ul style="list-style-type: none"> - klasse IA-antiarritmica (kinidine, hydroquinidine, disopyramide); - klasse III-antiarritmica (amiodaron, dofetilide, ibutilide, bretylium, sotalol); - sommige antipsychotica: Fenothiazines (bv. chloorpromazine, cyamemazine, levomepromazine, thioridazine, trifluoperazine), benzamides (bv. amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride),

		butyrofenonen (bv. droperidol, haloperidol), andere antipsychotica (bv. pimozone); andere stoffen (bv. bepridil, cisapride, difemanil, IV-erythromycine, halofantrine, mizolastine, moxifloxacin, pentamidine, sparfloxacin, IV-vincamine, methadon, astemizol, terfenadine). Preventie van lage kaliumconcentraties en zo nodig correctie: Opvolging van het QT-interval.
	Amfotericine B (IV), glucocorticoiden en mineralocorticoiden (systemische toediening), tetracosactide, stimulerende laxativa	Verhoogd risico op lage kaliumconcentraties (additief effect). Preventie van lage kaliumconcentraties en zo nodig correctie; bijzondere aandacht is vereist bij behandeling met hartglycosiden. Niet-stimulerende laxativa moeten gebruikt worden.
	Hartglycosiden	Hypokaliëmie en/of hypomagnesiëmie bevorderen de vatbaarheid voor de toxische effecten van digitalis. Opvolging van de plasmawaarden voor kalium, magnesium en het ecg is aanbevolen en, zo nodig moet de behandeling bijgestuurd worden.
	Allopurinol	Gelijktijdige behandeling met indapamide kan de incidentie van overgevoelgeheidsreacties voor allopurinol verhogen.
Amlodipine	CYP3A4-inductoren	Na gelijktijdige toediening van bekende inductoren van CYP3A4 kan de plasmaconcentratie van amlodipine schommelen. Daarom moet de bloeddruk opgevolgd worden en een dosisaanpassing overwogen worden, zowel tijdens als na gelijktijdige medicatie, vooral met sterke inductoren van CYP3A4 (bv. rifampicine, Hypericum perforatum).
	CYP3A4-remmers	Gelijktijdig gebruik van amlodipine met krachtige of matige CYP3A4-remmers (proteaseremmers, azolantimycotica, macroliden zoals erythromycine of clarithromycine, verapamil of diltiazem) kunnen de blootstelling aan amlodipine aanzienlijk doen verhogen. De klinische gevolgen van deze PK-variaties kunnen sterker zijn bij bejaarden. Klinische opvolging en dosisaanpassing kunnen dan nodig zijn. Er is een hoger risico op hypotensie bij patiënten die clarithromycine met amlodipine krijgen. Nauwlettende observatie van de patiënten is aanbevolen wanneer amlodipine gelijktijdig wordt toegediend met clarithromycine.

Gelijktijdig gebruik waarmee rekening gehouden moet worden:

Bestanddeel	Bekende interactie met het volgende product	Interactie met een ander geneesmiddel
Perindopril / indapamide / amlodipine	Imipramine-achtige antidepressiva (tricyclica), neuroleptica	Versterkt antihypertensief effect en hoger risico op orthostatische hypotensie (additief effect).
	Andere antihypertensiva	Gebruik van andere antihypertensiva kan het bloeddrukverlagende effect versterken.
	Corticosteroiden, tetracosactide	Verzwakt antihypertensief effect (zout- en waterretentie; vanwege de corticosteroiden).
Perindopril	Antihypertensiva en vasodilatoren	Gelijktijdig gebruik met nitroglycerine en andere nitraten, of andere vasodilatoren kan de bloeddruk verder verlagen.
	Allopurinol, cytostatica of immunosuppressiva, systemische corticosteroiden of procaïnamide	Gelijktijdige toediening met ACE-remmers kan het risico op leukopenie verhogen.
	Anesthetica	ACE-remmers kunnen het hypotensieve effect van sommige anesthetica versterken.
	Diuretica (thiaziden)	Een eerdere behandeling met hoge doses diuretica kan leiden tot

	of lisdiuretica)	vochtverlies en een risico van hypotensie inhouden als de therapie met perindopril wordt opgezet.
	Sympathicomimetica	Sympathicomimetica kunnen het antihypertensieve effect van ACE-remmers verzwakken.
	Goud	Nitritoïde reacties (symptomen omvatten overmatige roodheid in het gezicht, misselijkheid, braken en hypotensie) werden zelden gemeld bij patiënten behandeld met injecteerbaar goud (natriumurothiomalaat) en gelijktijdig met ACE-remmers, ook perindopril.
Indapamide	Metformine	Melkzuuracidose vanwege metformine veroorzaakt door mogelijk functionele nierinsufficiëntie als gevolg van diuretica en in het bijzonder lisdiuretica. Gebruik geen metformine wanneer de plasmacreatininespiegel hoger is dan 15 mg/l (135 micromol/l) bij mannen en 12 mg/l (110 micromol/l) bij vrouwen.
	Gejodeerd contrastmedium	Bij dehydratie veroorzaakt door diuretica is er een hoger risico op acute nierinsufficiëntie, vooral wanneer hoge doses gejodeerd contrastmedium gebruikt worden. Voordat de gejodeerde verbinding wordt toegediend, moet er gerehydrateerd worden.
	Calcium(zouten)	Risico op een verhoogde calciumspiegel door een verminderde eliminatie van calcium in de urine.
	Ciclosporine	Risico op een verhoogde creatininespiegel zonder verandering in de circulerende concentraties van ciclosporine, zelfs als er geen zout- en waterdepletie is.
Amlodipine	Atorvastatine, digoxine of warfarine	In klinische interactiestudies had amlodipine geen effect op de farmacokinetiek van atorvastatine, digoxine of warfarine.
	Tacrolimus	Er is een risico op verhoogde bloedwaarden voor tacrolimus bij gelijktijdige toediening met amlodipine. Om de toxiciteit van tacrolimus te vermijden, vereist de toediening van amlodipine aan een patiënt behandeld met tacrolimus de opvolging van de bloedwaarden voor tacrolimus en zo nodig een dosisaanpassing van tacrolimus.
	Mechanistische remmers van het doelwit van rapamycine (mTOR)	mTOR-remmers zoals sirolimus, temsirolimus en everolimus zijn substraten van CYP3A. Amlodipine is een zwakke remmer van CYP3A. Bij gelijktijdig gebruik van mTOR-remmers kan amlodipine de blootstelling aan mTOR-remmers versterken.
	Ciclosporine	Er werden geen geneesmiddelinteractiestudies verricht met ciclosporine en amlodipine bij gezonde vrijwilligers of andere populaties, behalve niertransplantatiepatiënten, waar variabele dalconcentraties (gemiddeld 0% - 40%) van ciclosporine werden waargenomen. Er moet worden overwogen om de ciclosporinewaarden op te volgen bij niertransplantatiepatiënten die amlodipine krijgen, en de ciclosporinedosis moet zo nodig worden verlaagd.
	Simvastatine	Gelijktijdige toediening van meervoudige doses van 10 mg amlodipine met 80 mg simvastatine veroorzaakte een stijging van 77% in de blootstelling aan simvastatine, vergeleken met simvastatine alleen. Beperk de simvastatinedosis bij patiënten op amlodipine tot 20 mg per dag.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Gezien de effecten van de individuele bestanddelen op deze combinatie op de zwangerschap en borstvoeding, is Perindopril/Indapamide/Amlodipine EG niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Perindopril/Indapamide/Amlodipine EG is gecontra-indiceerd tijdens de tweede en derde trimesters van de zwangerschap.

Perindopril/Indapamide/Amlodipine EG is niet aanbevolen tijdens de borstvoeding. Daarom moet er een beslissing getroffen worden om te stoppen met de borstvoeding of met Perindopril/Indapamide/Amlodipine EG, rekening houdend met het belang van deze behandeling voor de moeder.

Zwangerschap

Perindopril:

Het gebruik van ACE-remmers is 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 derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Epidemiologische gegevens over het risico van teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap was niet overtuigend; een kleine stijging in het risico kan echter niet uitgesloten worden. Tenzij voortzetting van de behandeling met ACE-remmers beschouwd wordt als essentieel, moeten patiënten die een zwangerschap plannen overschakelen naar antihypertensieve behandelingen waarvoor het veiligheidsprofiel bekend is voor gebruik bij zwangerschap. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk stopgezet worden, en als dit aangewezen is, moet er een alternatieve therapie worden ingezet.

Het is bekend dat blootstelling aan ACE-remmers tijdens de tweede en derde trimesters menselijke foetotoxiciteit veroorzaakt (verzwakte nierfunctie, oligohydramnie, vertraagde schedelverbening) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) (zie rubriek 5.3).

Als blootstelling aan ACE-remmers zich zou hebben voorgedaan vanaf het tweede trimester van de zwangerschap, dan is een echografie om de foetale nierfunctie en schedel te controleren aanbevolen. Zuigelingen van wie de moeders ACE-remmers hebben gebruikt, moeten nauwlettend gecontroleerd worden op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Indapamide:

Er zijn geen of beperkte gegevens (minder dan 300 zwangerschapsresultaten) over het gebruik van indapamide bij zwangere vrouwen. Langdurige blootstelling aan thiazide tijdens het derde trimester van de zwangerschap kan het moederlijke plasmavolume alsook de uteroplacentale doorbloeding verminderen, wat foetoplacentale ischemie en groeiachterstand kan veroorzaken. Bovendien werden zeldzame gevallen van hypoglykemie en trombocytopenie gemeld bij pasgeborenen na blootstelling vlak voor de geboorte.

Dierenexperimenten wijzen niet op een direct of indirect schadelijk effect in verband met reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Amlodipine:

De veiligheid van amlodipine voor gebruik tijdens de zwangerschap werd bij de mens nog niet vastgesteld.

In dierenexperimenteel onderzoek werd reproductietoxiciteit waargenomen bij hoge doses (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Perindopril/Indapamide/Amlodipine EG is gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding.

Perindopril:

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van perindopril tijdens de borstvoeding, is perindopril niet aanbevolen en alternatieve behandelingen met beter bekende veiligheidsprofielen zijn te verkiezen tijdens de borstvoeding, vooral bij pasgeborenen of preterm geboren zuigelingen.

Indapamide:

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van indapamide of de metabolieten in menselijke melk. Overgevoeligheid voor sulfonamidederivaten en hypokaliëmie kan optreden. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet uitgesloten worden.

Indapamide is nauw verwant aan thiazidediuretica die bij borstvoeding in verband gebracht werden met een daling of zelfs onderdrukking van de melkproductie.

Amlodipine:

Amlodipine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het percentage van de moederlijke dosis doorgegeven aan de zuigeling werd geschat met een interkwartiele spreiding van 3-7%, met een maximum van 15%. Het effect van natalizumab op pasgeborenen/zuigelingen is onbekend.

Vruchtbaarheid

Voor zowel perindopril als indapamide:

Onderzoek naar de reproductietoxiciteit heeft geen effect aangetoond op de vruchtbaarheid van wijfjes- en mannetjesratten (zie rubriek 5.3). Er worden geen effecten verwacht op de vruchtbaarheid bij mensen.

Amlodipine:

Omkeerbare biochemische veranderingen in de kop van spermatozoa werden gemeld bij sommige patiënten die behandeld werden met calciumkanaalblockers. Er zijn onvoldoende klinische gegevens over het mogelijke effect van amlodipine op de vruchtbaarheid. In één onderzoek bij ratten werden er bijwerkingen waargenomen op de mannelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

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

Er is geen onderzoek verricht naar de effecten van de vaste combinatie van perindopril/indapamide/amlodipine op het vermogen om voertuigen te besturen of machines te gebruiken.

Perindopril en indapamide 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.

Amlodipine kan een lichte of matige invloed hebben op het vermogen om voertuigen te besturen of machines te gebruiken. Bij patiënten die lijden aan duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid, uitputting of misselijkheid kan het reactievermogen verstoord zijn.

Als gevolg daarvan kan het vermogen om voertuigen te besturen of machines te gebruiken verstoord zijn. Voorzichtigheid is vooral in het begin van de behandeling geboden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen van afzonderlijk toegediend perindopril, indapamide en amlodipine zijn: hypokaliëmie, duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie, slaperigheid, dysgeusie, visusstoornissen, diplopie, oorsuizen, duizeligheid, hartkloppingen, opvliegers, hypotensie (en effecten als gevolg van hypotensie), hoesten, dyspneu, maagdarmsstelselaandoeningen (buikpijn, constipatie, diarree, dyspepsie, misselijkheid, braken, verandering in stoelganggewoonten), jeuk, uitslag, maculopapuleuze uitslag, spierspasmen, zwelling van de enkels, asthenie, oedeem en uitputting.

Tabel met een lijst van bijwerkingen

De volgende ongewenste bijwerkingen werden waargenomen met perindopril, indapamide of amlodipine tijdens de behandeling en gerangschikt met de volgende frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA Systeem/orgaanklassen	Bijwerkingen	Frequentie		
		Perindopril	Indapamide	Amlodipine
Infecties en parasitaire aandoeningen	Rhinitis	Zeer zelden	-	Soms
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Eosinofilie	Soms*	-	-
	Agranulocytose (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Zeer zelden	-
	Aplastische anemie	-	Zeer zelden	-
	Pancytopenie	Zeer zelden	-	-
	Leukopenie (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Zeer zelden	Zeer zelden

	Neutropenie (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-	-
	Hemolytische anemie	Zeer zelden	Zeer zelden	-
	Trombocytopenie (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Zeer zelden	Zeer zelden
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid	-	Soms	Zeer zelden
Endocriene aandoeningen	Syndroom van onaangepaste uitscheiding van antidiuretisch hormoon (SIADH)	Zelden	-	-
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie (zie rubriek 4.4)	-	Vaak	-
	Hypoglykemie (zie rubrieken 4.4 en 4.5)	Soms*	-	-
	Hyperkaliëmie, omkeerbaar bij stopzetting (zie rubriek 4.4)	Soms*	-	-
	Hyponatriëmie (zie rubriek 4.4)	Soms*	Soms	-
	Hypochloremie	-	Zelden	-
	Hypomagnesiëmie	-	Zelden	-
	Hyperglykemie	-	-	Zeer zelden
	Hypercalciëmie	-	Zeer zelden	-
Psychische stoornissen	Slapeloosheid	-	-	Soms
	Veranderde stemming (inclusief angst)	Soms	-	Soms
	Depressie	Soms*	-	Soms
	Slaapstoornissen	Soms	-	-
	Verwarde toestand	Zeer zelden	-	Zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid	Vaak	-	Vaak
	Hoofdpijn	Vaak	Zelden	Vaak
	Paresthesie	Vaak	Zelden	Soms
	Slaperigheid	Soms*	-	Vaak
	Hypo-esthesie	-	-	Soms
	Dysgeusie	Vaak	-	Soms
	Tremor	-	-	Soms
	Syncope	Soms*	Niet bekend	Soms
	Hypertonie	-	-	Zeer zelden
	Perifere neuropathie	-	-	Zeer zelden
	Extrapiramidale stoornis (extrapiramidaal syndroom)	-	-	Niet bekend
	Beroerte mogelijks als gevolg van overmatige hypotensie bij patiënten met een hoog risico (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-	-
	Mogelijkheid van begin van hepatische encefalopathie in geval van leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3 en 4.4)	-	Niet bekend	-
	Oogaandoeningen	Visusstoornissen	Vaak	Niet bekend
Acuut geslotenkamerhoekglaucoom		-	Niet bekend	-
Choroïdale effusie		-	Niet bekend	-
Diplopie		-	-	Vaak
Myopie		-	Niet bekend	-
Troebel zicht		-	Niet bekend	-
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Oorsuizen	Vaak	-	Soms
	Draaiduizeligheid	Vaak	Zelden	-
	Palpataties	Soms*	-	Vaak
	Tachycardie	Soms*	-	-
	Angina pectoris (zie rubriek	Zeer zelden	-	-

Hartaandoeningen	4.4)			
	Aritmie (ook bradycardie, ventrikeltachycardie en atriumfibrilleren)	Zeer zelden	Zeer zelden	Soms
	Myocardinfarct, mogelijk als gevolg van te sterke hypotensie bij patiënten met een hoger risico (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-	Zeer zelden
	Torsade de pointes (mogelijk fataal) (zie rubrieken 4.4 en 4.5)	-	Niet bekend	-
Bloedvataandoeningen	Roodheid	Zelden*	-	Vaak
	Hypotensie (en effecten als gevolg van hypotensie) (zie rubriek 4.4)	Vaak	Zeer zelden	Soms
	Vasculitis	Soms*	-	Zeer zelden
	Teken van Raynaud	Niet bekend	-	-
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoest (zie rubriek 4.4)	Vaak	-	Soms
	Dyspneu	Vaak	-	Vaak
	Bronchospasme	Soms	-	-
	Eosinofiele longontsteking	Zeer zelden	-	-
Maagdarmsstelselaandoeningen	Buikpijn	Vaak	-	Vaak
	Constipatie	Vaak	Zelden	Vaak
	Diarree	Vaak	-	Vaak
	Dyspepsie	Vaak	-	Vaak
	Misselijkheid	Vaak	Zelden	Vaak
	Braken	Vaak	Soms	Soms
	Droge mond	Soms	Zelden	Soms
	Verandering in stoelgangpatroon	-	-	Vaak
	Tandvleeshyperplasie	-	-	Zeer zelden
	Pancreatitis	Zeer zelden	Zeer zelden	Zeer zelden
	Gastritis	-	-	Zeer zelden
Lever- en galaandoeningen	Hepatitis (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Niet bekend	Zeer zelden
	geelzucht	-	-	Zeer zelden
	Leverfunctieafwijking	-	Zeer zelden	-
Huid- en onderhuidaandoeningen	Jeuk	Vaak	-	Soms
	Uitslag	Vaak	-	Soms
	Maculo-papuleuze uitslag	-	Vaak	-
	Netelroos (zie rubriek 4.4)	Soms	Zeer zelden	Soms
	Angio-oedeem (zie rubriek 4.4)	Soms	Zeer zelden	Zeer zelden
	Alopecia	-	-	Soms
	Purpura	-	Soms	Soms
	Huidverkleuring	-	-	Soms
	Hyperhydrose	Soms	-	Soms
	Exantheem	-	-	Soms
	Gevoeligheid voor licht	Soms*	Niet bekend (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden
	Verergering van psoriasis	Zelden	-	-
	Pemfigoid	Soms*	-	-
	Erythema multiforme	Zeer zelden	-	Zeer zelden
	Stevens-johnsonsyndroom	-	Zeer zelden	Zeer zelden
	Dermatitis exfoliativa	-	-	Zeer zelden
	Syndroom van Lyell	-	Zeer zelden	Niet bekend
Oedeem van Quincke	-	-	Zeer zelden	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- en bindweefsel- en	Spierspasmen	Vaak	Niet bekend	Vaak
	Zwelling van de enkels	-	-	Vaak
	Gewrichtspijn	Soms*	-	Soms

	Spierzwakte	-	Niet bekend	-
	Myalgie	Soms*	Niet bekend	Soms
	Rhabdomyolyse	-	Niet bekend	-
	Rugpijn	-	-	Soms
	Mogelijke verergering van bestaande systemische lupus erythematosus	-	Niet bekend	-
Nier- en urinewegaandoeningen	Mictiestoornis	-	-	Soms
	Nachtelijk urineren	-	-	Soms
	Pollakiurie	-	-	Soms
	Anurie/oligurie	Zelden*	-	-
	Acuut nierfalen	Zelden	-	-
	Nierfalen	Soms	Zeer zelden	-
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Erectiel disfunctioneren	Soms	Soms	Soms
	Gynaecomastie	-	-	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie	Vaak	-	Vaak
	Vermoeidheid	-	Zelden	Vaak
	Oedeem	-	-	Zeer vaak
	Pijn in de borstkas	Soms*	-	Soms
	Pijn	-	-	Soms
	Malaise	Soms*	-	Soms
	Perifeer oedeem	Soms*	-	-
	Pyrexie	Soms*	-	-
Onderzoeken	Gewichtstoename	-	-	Soms
	Gewichtsverlies	-	-	Soms
	Stijging in bloedureumwaarden	Soms*	-	-
	Verhoogde creatininespiegel in het bloed	Soms*	-	-
	Stijging in bloedbilirubinewaarden	Zelden	-	-
	Stijging in leverenzymwaarden	Zelden	Niet bekend	Zeer zelden
	Verlaagde waarden voor hemoglobine en hematocriet (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-	-
	Verlengd QT-interval op het ecg (zie rubrieken 4.4 en 4.5)	-	Niet bekend	-
	Verhoogde waarde voor bloedglucose	-	Niet bekend	-
	Verhoogde waarde voor urinezuur in het bloed	-	Niet bekend	-
	Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Valpartijen	Soms*	-

*Frequentie berekend uit klinische experimenten voor ongewenste voorvallen gedetecteerd uit spontane meldingen

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen:

Tijdens studies in fase II en III voor vergelijking van 1,5 mg en 2,5 mg indapamide vertoonde de analyse van plasmakaliumwaarden een dosisafhankelijk effect van indapamide:

- 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 daalde de plasmakaliumwaarde gemiddeld met 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 daalde de plasmakaliumwaarde gemiddeld met 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:

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

Luxemburg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé – website : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Overdosering

Er is geen informatie over overdosering met de vaste combinatie van perindopril/indapamide/amlodipine bij mensen.

Voor de combinatie perindopril/indapamide:

Symptomen

De meest waarschijnlijke nadelige reactie bij overdosering is hypotensie, soms gepaard met misselijkheid, braken, krampen, duizeligheid, slaperigheid, geestelijke verwardheid en oligurie die kan evolueren naar anurie (door hypovolemie). Zout- en waterstoornissen (lage natriumconcentratie, lage kaliumconcentratie) kunnen zich voordoen.

Beleid

De eerste maatregelen die getroffen moeten worden, omvatten snelle eliminatie van het product (de producten) door maagspoeling en/of toediening van actieve kool, gevolgd door herstelling van de vocht- en elektrolytbalans in een gespecialiseerd centrum tot de waarden normaal zijn.

Als er sterke hypotensie optreedt, kan deze behandeld worden door de patiënt te doen liggen met het hoofd omlaag. Zo nodig kan een intraveneuze infusie van isotone zoutoplossing worden toegediend, of een andere methode van volumische expansie gebruikt worden.

Perindoprilat, de actieve vorm van perindopril, kan gedialyseerd worden (zie rubriek 5.2).

Voor amlodipine:

Er is beperkte ervaring met intentionele overdosering bij mensen.

Symptomen

Beschikbare gegevens wijzen erop dat sterke overdosering zou kunnen leiden tot te sterke perifere vasodilatatie en mogelijk reflaxtachycardie. Sterke en waarschijnlijk langdurige systemische hypotensie tot en met shock met fatale gevolgen werden gemeld.

Niet-cardiogeen longoedeem werd zelden gemeld als gevolg van een overdosis met amlodipine die zich kan uiten met een vertraagd begin (24-48 uur na inname) en die beademing vereist. De eerste resuscitatiemaatregelen (inclusief vochtoverlading) voor behoud van de perfusie en het hartminuutvolume kunnen precipiterende factoren zijn.

Beleid

Klinisch significante hypotensie door amlodipineoverdosering vereist actieve cardiovasculaire ondersteuning met een frequente controle van de hart- en ademhalingsfunctie, omhoog leggen van de extremiteiten en aandacht voor het volume aan circulerend vocht en de urine-uitscheiding.

Een vasoconstrictor kan helpen om de vasculaire tonus en bloeddruk te herstellen, op voorwaarde dat er geen contra-indicatie is voor het gebruik. Intraveneus calciumgluconaat kan gunstig zijn om de effecten van calciumkanaalblokkade om te keren.

Een maagspoeling kan in sommige gevallen helpen. Bij gezonde vrijwilligers bleek het gebruik van kool tot 2 uur na de inname van amlodipine 10 mg de absorptie van amlodipine te vertragen.

Aangezien amlodipine sterk aan proteïnen bindt, heeft dialyse waarschijnlijk weinig nut.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Stoffen die inwerken op het renine-angiotensinesysteem; ACE-remmers, overige combinaties. ATC-code: C09BX01

De vaste combinatie van perindopril/indapamide/amlodipine is een combinatie van drie antihypertensieve bestanddelen met complementaire mechanismen voor de controle over de bloeddruk bij patiënten met hypertensie. Perindoprilargininezout is een remmer van het angiotensineconverterend enzym, indapamide is een chlorosulfamoyldiureticum en amlodipine is een calciumionenfluxremmer van de dihydropyridinegroep.

De farmacologische eigenschappen van de vaste combinatie van perindopril/indapamide/amlodipine zijn afgeleid van die van elk van de de bestanddelen afzonderlijk. Bovendien produceert de combinatie van perindopril/indapamide een additieve synergie van de antihypertensieve effecten van beide bestanddelen.

Werkingsmechanisme

Perindopril:

Perindopril is een remmer van het angiotensineconverterend enzym (ACE-remmer) dat angiotensine I omzet in angiotensine II, een vaatvernauwend middel; bovendien stimuleert het enzym de uitscheiding van aldosteron door de bijnierschors en stimuleert het de afbraak van bradykinine, een vaatverwijder, in inactieve heptapeptiden.

Dit heeft tot gevolg:

- een verminderde uitscheiding van aldosteron,
- een stijging in de plasmarenineactiviteit, aangezien aldosteron geen negatieve feedback meer uitoefent,
- een daling in de totale perifere weerstand met een preferentiële werking op het vasculaire bed in de spier en de nier, zonder begeleidende zout- en waterretentie of reflaxtachycardie, bij chronische behandeling.

De antihypertensieve werking van perindopril treedt ook op bij patiënten met lage of normale renineconcentraties.

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

Perindopril vermindert de hartarbeid:

- door een vaatverwijzend effect op de aderen, waarschijnlijk veroorzaakt door veranderingen in het metabolisme van prostaglandinen: afname van de voorbelasting,
- door vermindering van de totale perifere weerstand: daling in nabelasting.

Onderzoek uitgevoerd met patiënten met hartinsufficiëntie hebben aangetoond:

- een daling in de linker- en rechterventrikelvuldruk,
- een daling in de totale perifere vaatweerstand,
- een stijging in hartminuutvolume en een verbetering in de cardiale index,
- een stijging in de regionale doorbloeding in de spier.

Inspanningstestresultaten vertoonden ook verbetering.

Indapamide:

Indapamide is een sulfonamidederivaat met een indolring, farmacologisch verwant aan de thiazidediuretica. Indapamide inhibeert de absorptie van natrium in het corticale verdunningssegment. Het versterkt de urinaire uitscheiding van natrium en chloriden en in mindere mate de uitscheiding van kalium en magnesium, waardoor de urineproductie verhoogt en wat een antihypertensieve werking heeft.

Amlodipine:

Amlodipine is een calciumioninfluxremmer van de dihydropyridinegroep (trage kanaalblokker of calciumionantagonist) en inhibeert de transmembranaire influx van calciumionen in de hartspieren en gladde vaatspieren.

Farmacodynamische effecten

Perindopril / indapamide:

Bij hypertensieve patiënten, ongeacht de leeftijd, oefent de combinatie perindopril/indapamide een dosisafhankelijk antihypertensief effect uit op de diastolische en systolische arteriële bloeddruk in liggende of staande houding. Tijdens het klinische onderzoek produceerde de gelijktijdige toediening van perindopril en indapamide antihypertensieve effecten van synergetische aard ten opzichte van elk product afzonderlijk toegediend.

Perindopril:

Perindopril is actief voor alle graden van hypertensie: lichte tot matige of ernstige. Een daling in de systolische en diastolische arteriële bloeddruk wordt waargenomen in liggende of staande houding.

De antihypertensieve activiteit na een eenmalige dosis is maximaal tussen 4 en 6 uur en wordt onderhouden over 24 uur.

Er is een hoge graad van residuele blokkade van angiotensineconverterend enzym na 24 uur, ongeveer 80%.

Bij patiënten die goed reageren, worden normale bloeddrukwaarden bereikt na één maand en deze worden onderhouden zonder tachyfylaxie.

Afbouw van de behandeling heeft geen reboundeffect op de hypertensie.

Perindopril heeft vaatverwijdende eigenschappen en herstelt de elasticiteit van de voornaamste arteriële takken, corrigeert de histomorfometrische veranderingen in resisterende slagaderen en produceert een vermindering van de linkerventrikelhypertrofie.

Zo nodig kan toevoeging van een thiazidediureticum nog meer synergie bezorgen.

De combinatie van een remmer van het angiotensineconverterend enzym met een thiazidediureticum vermindert het risico op hypokaliëmie als gevolg van het diureticum alleen.

Indapamide:

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

De antihypertensieve werking is proportioneel met een verbetering in arteriële compliantie en een vermindering in de totale en arteriële perifere vaatweerstand.

Perindopril vermindert de hypertrofie van het linkerventrikel.

Wanneer een dosis van thiazidediureticum en thiazidegerelateerde diuretica wordt overschreden, bereikt het antihypertensieve effect een plateau, terwijl de bijwerkingen blijven toenemen. Als de behandeling ondoeltreffend is, moet de dosis niet verhoogd worden.

Bovendien werd er aangetoond dat indapamide op korte, middellange en lange termijn bij hypertensieve patiënten:

- geen effect heeft op het lipidemetabolisme: triglyceriden, LDL-cholesterol en HDL-cholesterol,
- geen effect heeft op koolhydraatmetabolisme, zelfs bij diabetische hypertensieve patiënten.

Amlodipine:

Het antihypertensieve werkingsmechanisme van amlodipine is te wijten aan een direct ontspannend effect op de gladde vaatspieren. Het precieze mechanisme waarmee amlodipine angina pectoris verlicht is nog niet helemaal bepaald, maar amlodipine reduceert de totale ischemische last door de volgende twee effecten:

Amlodipine dilateert de perifere arteriolen en verlaagt zo de totale perifere vaatweerstand (nabelasting) waar het hart tegen in werkt. Doordat de hartslag stabiel blijft, verlaagt deze lastverlichting van het hart het myocardiale energieverbruik en de zuurstofbehoefte.

Bij het werkingsmechanisme van amlodipine is waarschijnlijk ook de uitzetting van de hoofdkransslagaders en coronaire arteriolen betrokken, zowel in de normale als de door ischemie getroffen gebieden. Door deze uitzetting wordt er meer zuurstof afgeleverd aan het myocard bij patiënten met kransslagaderspasmen (Prinzmetal of variante angina pectoris).

Bij patiënten met hypertensie zorgt een eenmaal daagse toediening voor een klinisch relevante bloeddrukverlaging in liggende en staande houding over 24 uur. Door het trage begin van de werking is acute hypotensie geen indicatie voor de toediening van amlodipine.

Amlodipine is niet geassocieerd met een nadelig metabolisch effect of veranderingen in plasmalipiden en is geschikt voor gebruik bij patiënten met astma, suikerziekte en jicht.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De vaste combinatie van perindopril/indapamide/amlodipine werd niet bestudeerd op het vlak van morbiditeit en mortaliteit.

Perindopril / indapamide:

PICXEL, een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek met actieve controle heeft het effect van de combinatie perindopril/indapamide geëvalueerd op echocardiografie bij LVH t.o.v. enalaprilmonotherapie.

In PICXEL werden hypertensiepatiënten met LVH (gedefinieerd als linkerventrikelmassa-index (LVMI) $> 120 \text{ g/m}^2$ bij mannen en $> 100 \text{ g/m}^2$ bij vrouwen) gerandomiseerd op ofwel perindopril *tert*-butylamine 2 mg (equivalent aan 2,5 mg perindopril.arginine)/indapamide 0,625 mg of enalapril 10 mg eenmaal daags voor een behandeling van één jaar. De dosis werd aangepast volgens de controle over de bloeddruk, tot 8 mg perindopril *tert*-butylamine (equivalent aan 10 mg perindopril.arginine) en 2,5 mg indapamide of 40 mg enalapril mg eenmaal daags. Slechts 34 % van de patiënten werd verder behandeld met perindopril *tert*-butylamine 2 mg (equivalent aan 2,5 mg perindoprilarginine)/indapamide 0,625 mg (t.o.v. 20% met enalapril 10 mg).

Aan het einde van de behandeling was de LVMI significant meer gedaald in de groep op perindopril/indapamide ($-10,1 \text{ g/m}^2$) dan in de groep op enalapril ($-1,1 \text{ g/m}^2$) in de totale gerandomiseerde patiëntenpopulatie. Het verschil tussen de groepen in de verandering van de LVMI bedroeg $-8,3$ (95% BI $(-11,5, -5,0)$, $p < 0,0001$).

Een beter effect op de LVMI werd bereikt met hogere perindopril/indapamidedoses dan de geregistreerde voor perindopril/indapamide 2,5 mg/0,625 mg tabletten en perindopril/indapamide 5 mg/1,25 mg tabletten.

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

ADVANCE was een multicentrische, internationale, gerandomiseerde, 2x2 factorieel opgezette studie om de voordelen te bestuderen van bloeddrukverlaging met de vaste combinatie perindopril / indapamide t.o.v. placebo naast de huidige standaardtherapie (dubbelblinde vergelijking) en van een intensieve glucosecontrolestrategie op basis van gliclazide MR (HbA1c-streefwaarde van 6,5% of lager) t.o.v. standaard glucosecontrole (opzet van PROBE [Prospective Randomised Open study with Blinded Evaluation]) op de ernstige macrovasculaire en microvasculaire voorvallen bij type 2-diabetici.

Het primaire eindpunt was een samenstelling van ernstige macrovasculaire (cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte) en microvasculaire (nieuwe of verergerde nefropatie en oogaandoening) voorvallen.

In totaal waren er 11.140 type 2-diabetici (gemiddelde waarden: leeftijd 66 jaar, BMI 28 kg/m^2 , diabetesduur 8 jaar, HbA1c 7,5% en SBP/DBP 145/81 mmHg) betrokken bij het onderzoek. Daarvan had er 83% hypertensie, 32% en 10% een voorgeschiedenis van respectievelijk macro- of micro-

vasculaire aandoening en 27% microalbuminurie. Gelijktijdige therapieën omvatten bloeddrukverlagende stoffen (75%), lipideverlagende stoffen (35% voornamelijk statines 28%), aspirine of andere antitrombocyten (47%).

Na een inlooperperiode van 6 weken met open gebruik van de combinatie perindopril / indapamide en de gebruikelijke glucoseverlagende behandeling, werden de patiënten willekeurig toegewezen aan placebo (n= 5571) of de combinatie perindopril/indapamide (n = 5569).

Na een gemiddelde opvolgingsduur van 4,3 jaar leverde de behandeling met perindopril / indapamide een significante relatieve risicoreductie op van 9 % in het primaire eindpunt (95% BI [0,828; 0,996], p = 0,041).

Dit voordeel was te wijten aan een significante relatieve risicoreductie van 14 % in de totale mortaliteit (95% BI [0,75; 0,98], p = 0,025), van 18% in cardiovasculaire overlijdens (95% BI [0,68;0,98], p=0,027) en van 21% in het totale aantal niervoervallen (95% BI [0,74; 0,86], p < 0,001) in de groep op perindopril/indapamide ten opzichte van de placebogroep.

In de relevante subgroep van hypertensieve patiënten was er een relatieve risicoreductie van 9 % in de gecombineerde ernstige macrovasculaire en microvasculaire voorvallen in de groep op perindopril/indapamide ten opzichte van de placebogroep (95% BI [0,82; 1,00], p = 0,052).

Er was ook een significante relatieve risicoreductie van 16 % in de totale mortaliteit (95% BI [0,73; 0,97], p = 0,019), van 20 % in cardiovasculaire overlijdens (95% BI [0,66; 0,97], p = 0,023) en van 20% in de totale niervoervallen (95% BI [0,73; 0,87], p < 0,001) in de groep op perindopril/indapamide ten opzichte van de placebogroep.

De voordelen van de bloeddrukverlagende interventie waren onafhankelijk van die waargenomen met de intensieve strategie van glucosecontrole.

Amlodipine:

Een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek naar morbiditeit en mortaliteit (ALLHAT: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) werd uitgevoerd om de nieuwere geneesmiddeltherapieën te vergelijken: Amlodipine 2,5-10 mg/d (calciumkanaalblokker) of lisinopril 10-40 mg/d (ACE-remmer) als eerstelijns therapieën vergeleken met thiazidediuretica, chloorthalidon 12,5-25 mg/d bij lichte tot matige hypertensie.

In totaal werden 33.357 hypertensieve patiënten van 55 jaar of ouder gerandomiseerd en gevolgd gedurende gemiddeld 4,9 jaar. De patiënten hadden ten minste één andere CHD-risicofactor, waaronder: eerder myocardinfarct of beroerte (> 6 maanden vóór rekrutering) of gedocumenteerde andere atherosclerotische CV-aandoening (totaal 51,5 %), type 2-diabetes (36,1 %), HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), linkerventrikelhypertrofie gediagnosticeerd met electrocardiogram of echocardiografie (20,9 %), roken van sigaretten in de periode van rekrutering (21,9 %). Het primaire eindpunt was een composiet van fataal CHD of niet-fataal myocardinfarct. Er was geen significant verschil in het primaire eindpunt tussen de behandeling gebaseerd op amlodipine en die gebaseerd op chloorthalidon: RR 0,98 (95% BI (0,90-1,07) p = 0,65). Bij de secundaire eindpunten was de incidentie van hartfalen (component van een samengesteld cardiovasculair eindpunt) significant hoger in de groep op amlodipine dan die op chloorthalidon (10,2% t.o.v. 7,7%, RR 1,38, (95% BI [1,25-1,52] p < 0,001)). Er was echter geen significant verschil in mortaliteit door alle oorzaken tussen de behandeling gebaseerd op amlodipine en die op chloorthalidon. RR 0,96 (95% BI [0,89-1,02] p = 0,20).

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronstelsel (RAAS), gegevens uit klinische experimenten:

Twee grootschalige gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) and VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hebben het gebruik bestudeerd van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorblokker.

ONTARGET was een onderzoek bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoening, of type 2 diabetes mellitus samen met tekenen van aantasting van het doelorgaan. VA NEPHRON-D was een onderzoek bij patiënten met type 2 diabetes mellitus en diabetische nefropatie.

Deze onderzoeken hebben geen beduidend gunstig effect aangetoond op de nieren en/of cardiovasculaire resultaten en mortaliteit, terwijl er wel een hoger risico was op hyperkaliëmie, acuut nierletsel en/of hypotensie dan bij monotherapie werd waargenomen.

In het licht van hun vergelijkbare farmacodynamische eigenschappen zijn deze resultaten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een onderzoek opgezet om het voordeel te testen van de toevoeging van aliskiren aan een standaardtherapie van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorblokker bij patiënten met type 2 diabetes mellitus en chronische nieraandoeningen, cardiovasculaire aandoening, of allebei. Het onderzoek werd vroeg geëindigd vanwege een hoger risico op schadelijke resultaten. Cardiovasculaire sterfte en beroerte kwamen numeriek allebei vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep en relevante bijwerkingen en ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en nierdisfunctie) werden vaker gemeld in de aliskirengroep dan in de placebogroep.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de vaste combinatie van perindopril/indapamide/amlodipine bij kinderen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Perindopril/Indapamide/Amlodipine EG in alle subgroepen van pediatrische patiënten met hypertensie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriesch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Vaste combinatie van perindopril/indapamide/amlodipine:

De gelijktijdige toediening van perindopril/indapamide en amlodipine verandert hun farmacokinetische eigenschappen niet ten opzichte van toediening afzonderlijk.

Perindopril:

Absorptie en biobeschikbaarheid

Na orale toediening wordt perindopril snel geabsorbeerd en de concentratiepiek wordt bereikt binnen 1 uur (perindopril is een prodrug en perindoprilat de actieve metaboliet). De plasmahalfwaardetijd van perindopril is 1 uur. Aangezien voedselinname de omzetting in perindoprilat vermindert, en dus ook de biobeschikbaarheid, moet perindoprilarginine oraal worden toegediend in een eenmalige dagelijkse dosis 's morgens vóór een maaltijd.

Distributie

Het distributievolume is ongeveer 0,2 l/kg voor ongebonden perindoprilat. De eiwitbinding van perindoprilat aan plasmaproteïnen is 20%, hoofdzakelijk aan angiotensineconverterend enzym, maar dit is afhankelijk van de concentratie.

Biotransformatie

Perindopril is een prodrug. Zevenentwintig percent van de toegediende perindoprildosis bereikt het bloed als de actieve metaboliet perindoprilat. Naast het actieve perindoprilat vormt perindopril vijf metabolieten, allemaal inactief. De maximale plasmaspiegel van perindoprilat wordt bereikt binnen 3 tot 4 uur.

Eliminatie

Perindoprilat wordt geëlimineerd in de urine en de terminale halfwaardetijd van de ongebonden fractie is ongeveer 17 uur, waardoor de evenwichtstoestand binnen 4 dagen wordt bereikt.

Lineariteit/niet-lineariteit

Er werd een rechte evenredigheid aangetoond tussen de dosis perindopril en de blootstelling in het plasma.

Speciale populaties

- *Oudere patiënten*: De eliminatie van perindoprilat verloopt trager bij bejaarden en ook bij patiënten met hart- of nierfalen.
- *Nierinsufficiëntie*: Een dosisaanpassing is wenselijk bij nierinsufficiëntie, afhankelijk van de ernst van de stoornis (creatinineklaring).
- *In geval van dialyse*: De klaring van perindoprilat is 70 ml/min.
- *Bij patiënten met cirrose*: De farmacokinetiek van perindopril is gewijzigd, de leverklaring van de oudermolecule verminderd met de helft. Er wordt echter niet minder perindoprilat gevormd en daarom hoeft de dosis niet aangepast te worden (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Indapamide:

Absorptie

Indapamide wordt snel en totaal geabsorbeerd uit het maag-darmkanaal.

De piekplasmaconcentratie wordt bij mensen ongeveer één uur na orale toediening van het product bereikt.

Distributie

Het bindt voor 79% aan plasma-eiwitten.

Metabolisme en eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd is tussen 14 en 24 uur (gemiddeld 18 uur). Herhaaldelijke toediening veroorzaakt geen accumulatie.

De eliminatie gebeurt voornamelijk via de urine (70 % van de dosis) en feces (22 %) in de vorm van inactieve metabolieten.

Speciale populaties

De farmacokinetiek verandert niet bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Amlodipine:

Absorptie en biobeschikbaarheid

Na orale toediening van therapeutische doses wordt amlodipine goed geabsorbeerd met piekconcentraties in het bloed tussen 6 en 12 uur na toediening. De absolute biobeschikbaarheid is geschat tussen 64 en 80%.

De biobeschikbaarheid van amlodipine wordt niet beïnvloed door voedselinname.

Distributie

Het distributievolume bedraagt ongeveer 21 l/kg. *In vitro* onderzoek heeft aangetoond dat ongeveer 97,5% van het circulerende amlodipine bindt aan plasmaproteïnen.

Metabolisme

Amlodipine wordt verregaand gemetaboliseerd door de lever tot inactieve metabolieten, waarbij 10% van de ouderverbinding en 60% van de metabolieten uitgescheiden worden in de urine.

Eliminatie

De terminale plasma-eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 35-50 uur en is consistent met eenmaal daagse dosering.

Speciale populaties

- Gebruik bij bejaarden: de tijd om de piekplasmaconcentraties van amlodipine te bereiken is bij bejaarden vergelijkbaar met die bij jongere patiënten. De amlodipineklaring vertoont bij oudere patiënten een neiging tot vermindering met een toename in de AUC en eliminatiehalfwaardetijd als gevolg. De toename in de AUC en eliminatiehalfwaardetijd bij patiënten met congestief hartfalen was zoals verwacht voor de leeftijdsgroep.

- Gebruik bij patiënten met leverfunctiestoornissen: Er zijn slechts zeer beperkte klinische gegevens beschikbaar over de toediening van amlodipine aan patiënten met leverinsufficiëntie. Patiënten met leverinsufficiëntie hebben een zwakkere klaring van amlodipine, wat leidt tot een langere halfwaardetijd en een toename van de AUC van ongeveer 40-60%.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Perindopril:

In de studies voor chronische orale toxiciteit (ratten en apen) is het doelorgaan de nier, met omkeerbare schade.

Er werd geen mutageniciteit waargenomen in studies in vitro of in vivo.

Studies naar de reproductietoxiciteit (bij ratten, muizen, konijnen en apen) toonden geen teken van embryotoxiciteit of teratogeniciteit. ACE-remmers als klasse bleken echter bijwerkingen te induceren op de late foetale ontwikkeling, wat leidde tot foetaal overlijden en congenitale effecten, bij knaagdieren en konijnen: nierletsels en een toename in peri- en postnatale mortaliteit werden waargenomen. De vruchtbaarheid was niet verstoord bij mannelijke of vrouwelijke ratten.

Er werd geen carcinogeniciteit waargenomen in de studies op lange termijn bij ratten en muizen.

Indapamide:

De hoogste oraal toegediende doses aan verschillende diersoorten (40 tot 8000 keer de therapeutische dosis) hebben een versterking aangetoond van de diuretische eigenschappen van indapamide. De voornaamste vergiftigingssymptomen tijdens acute toxiciteitsstudies met intraveneus of intraperitoneaal toegediend indapamide hielden verband met de farmacologische werking van indapamide, namelijk bradypneu en perifere vasodilatatie.

Indapamide leverde negatieve resultaten op voor mutagene en carcinogene eigenschappen.

Reproductietoxiciteitsstudies hebben geen embryotoxische of teratogene effecten aangetoond bij ratten, muizen en konijnen.

De vruchtbaarheid was niet verstoord bij mannetjes- of wijfjesratten.

Perindopril / indapamide:

De combinatie perindopril/indapamide heeft een licht hogere toxiciteit dan de bestanddelen afzonderlijk. De symptomen op de nieren lijken niet te versterken bij de rat. De combinatie produceert echter toxiciteit in het maag-darmstelsel bij honden en de toxische effecten op de moeder lijken sterker bij ratten (vergeleken met perindopril).

Niettemin treden deze bijwerkingen op bij doses die wijzen op een zeer grote veiligheidsmarge ten opzichte van de gebruikte therapeutische doses.

Preklinische studies uitgevoerd met perindopril en indapamide afzonderlijk vertoonden geen genotoxische, carcinogene of teratogene eigenschappen.

Amlodipine:

Uit reproductieonderzoek bij ratten en muizen bleek dat de dracht en de worp langer duurden en de pups minder goed overleefden bij doseringen die ongeveer 50 keer hoger lagen dan de maximale aanbevolen dosering voor mensen omgerekend naar mg/kg.

Er was geen effect op de vruchtbaarheid van ratten behandeld met amlodipine (mannetjes gedurende 64 dagen en wijfjes gedurende 14 dagen vóór de paring) bij doses tot 10 mg/kg/dag (8 keer* de maximale aanbevolen dosis voor mensen van 10 mg omgerekend naar mg/m²). In een ander onderzoek waarin mannetjesratten werden behandeld met amlodipinebesilaat gedurende 30 dagen in een dosis die vergelijkbaar was met de humane dosis omgerekend naar mg/kg, werden een daling in follikelstimulerend hormoon en testosteron in het plasma waargenomen, alsook een afname in de dichtheid van het sperma en in het aantal mature spermatiden en cellen van Sertoli.

Ratten en muizen die gedurende twee jaar behandeld werden met amlodipine in de voeding, bij concentraties die berekend waren op een dagelijkse dosering van 0,5, 1,25 en 2,5 mg/kg/dag, vertoonden geen tekenen van carcinogeniciteit. De hoogste dosis (voor muizen, vergelijkbaar met, en voor ratten tweemaal* de maximale aanbevolen klinische dosis van 10 mg naar mg/m²) lag dicht bij de maximale verdragen dosis voor muizen, maar niet voor ratten.

Mutageniciteitsonderzoek leverde geen aan het geneesmiddel gerelateerde effecten op voor de genen noch de chromosomen.

*Op basis van een patiëntgewicht van 50 kg.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet:

Microkristallijne cellulose

Calciumcarbonaat

Zetmeel, pregelatiniseerd

Croscarmellose natrium

Magnesiumstearaat

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

[5 mg/1,25 mg/5 mg en 10 mg/2,5 mg/10 mg]

Buitenlaag van de tablet:

Macrogol poly(vinylalcohol) graft-copolymeer

Talk

Titaandioxide (E171)

Glycerol monocaprylocapraat (type I)

Poly (vinylalcohol)

[5 mg/1,25 mg/10 mg en 10 mg/2,5 mg/5 mg]

Buitenlaag van de tablet:

Macrogol poly(vinylalcohol) graft-copolymeer

Talk

Titaandioxide (E171)

Glycerol monocaprylocapraat (type I)

Poly (vinylalcohol)

IJzeroxide geel (E172)

IJzeroxide zwart (E172)

Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Alu/alu blisterverpakkingen met droogmiddel met een inhoud van 10, 30, 90 en 100 filmomhulde tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen speciale vereisten.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
B-1020 Brussel

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

Perindopril/Indapamide/Amlodipine EG 5 mg/1,25 mg/5 mg filmomhulde tabletten: BE663226
Perindopril/Indapamide/Amlodipine EG 5 mg/1,25 mg/10 mg filmomhulde tabletten: BE663227
Perindopril/Indapamide/Amlodipine EG 10 mg/2,5 mg/5 mg filmomhulde tabletten: BE663228
Perindopril/Indapamide/Amlodipine EG 10 mg/2,5 mg/10 mg filmomhulde tabletten: BE663229

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13/09/2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 09/2024