1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Preterax 2,5mg/0,625mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een filmomhulde tablet bevat 1,6975 mg perindopril, overeenkomend met 2,5 mg perindopril arginine en 0,625 mg indapamide.

Hulpstof met bekend effect: 74,455 mg lactosemonohydraat
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.
Witte, staafvormige, filmomhulde tablet met aan beide kanten een centrale streep.

De breukstreep dient niet om de tablet te breken.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Preterax 2,5mg/0,625mg is geïndiceerd voor behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
De gebruikelijke dosering is één Preterax 2,5mg/0,625mg filmomhulde tablet per dag als enkelvoudige dosis, bij voorkeur 's morgens en voor een maaltijd in te nemen. Als de bloeddruk na een maand niet genormaliseerd is kan de dosering verdubbeld worden.

Speciale populaties

Ouderen (zie rubriek 4.4)
De behandeling dient te beginnen met de normale dosering van één Preterax 2,5mg/0,625mg filmomhulde tablet per dag.

Verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.4)
Bij een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring lager dan 30 ml/min) is de behandeling gecontra-indiceerd.
Bij patiënten met een matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-60 ml/min) mag de dosis maximaal één Preterax 2,5mg/0,625mg tablet per dag zijn.
Bij patiënten met een creatinineklaring hoger dan of gelijk aan 60 ml/min is geen dosisaanpassing vereist.
De gebruikelijke follow-up moet regelmatige controle van creatinine en kalium omvatten.

Afgenomen leverfunctie (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2)
Bij een ernstige leverfunctiestoornis is de behandeling gecontra-indiceerd.
Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing vereist.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van perindopril arginine/indapamide bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.
Preterax 2,5mg/0,625mg mag niet bij kinderen en jongeren worden gebruikt.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Met betrekking tot perindopril:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor andere ACE-remmers
- Een voorgeschiedenis van angio-oedeem (Quincke-oedeem) na eerdere behandeling met een ACE-remmer (zie rubriek 4.4)
- Erfelijk/idiopathisch angio-oedeem
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6)
- Het gelijktijdig gebruik van Preterax 2,5mg/0,625mg met aliskiren-bevattende geneesmiddelen bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (zie rubrieken 4.5 en 5.1)
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan therapie. Preterax 2,5mg/0,625mg mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubrieken 4.4 en 4.5)
- Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken (zie rubriek 4.5)
- Aanzienlijke bilaterale arteria renalis stenose of stenose van de arterie naar één enkele functionerende nier (zie rubriek 4.4).

Met betrekking tot indapamide

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor andere sulfonamiden
- Ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min)
- Hepatische encefalopathie
- Ernstige afgenomen leverfunctie
- Hypokaliëmie

Met betrekking tot Preterax 2,5mg/0,625mg

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

Omdat er onvoldoende therapeutische ervaring is, dient Preterax 2,5mg/0,625mg niet gebruikt te worden bij:

- Dialysepatiënten
- Patiënten met onbehandeld gedecompenseerd hartfalen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere waarschuwingen

Gemeenschappelijk voor perindopril en indapamide:
Bij de laag gedoseerde associatie Preterax 2,5mg/0,625mg is geen significante vermindering van de bijwerkingen aangetoond vergeleken met de laagste goedgekeurde doseringen van de individuele monocomponenten, behalve van hypokaliëmie (zie rubriek 4.8). Een verhoogde frequentie van idiosyncratische reacties kan niet worden uitgesloten als de patiënt gelijktijdig aan twee antihypertensiva wordt blootgesteld die nieuw voor hem zijn. Om dit risico zo klein mogelijk te houden moet de patiënt zorgvuldig gecontroleerd worden.

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

Met betrekking tot perindopril

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)
Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van het RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder toezicht van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.
ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

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

Neutropenie/agranulocytose/trombocytopenie/anemie
Er werd neutropenie/agranulocytose, thrombocytopenie en anemie gerapporteerd bij patiënten die ACE-remmers kregen. Bij patiënten met een normale nierfunctie en geen andere complicerende factoren, treedt er zelden neutropenie op. Perindopril dient met uiterste voorzorg gebruikt te worden bij patiënten met vasculaire collageenziekten, die onder behandeling zijn met immunosuppressiva, die een behandeling met allopurinol of procaïnamide ondergaan, of een combinatie van deze complicerende factoren, vooral in geval van een vooraf bestaande verstoorde nierfunctie. Sommige van deze patiënten ontwikkelden ernstige infecties, die in een klein aantal gevallen niet reageerden op een intensieve antibioticatherapie. Als perindopril gebruikt wordt bij dergelijke patiënten, is een periodieke monitoring van het aantal witte bloedcellen aanbevolen en dienen de patiënten gevraagd te worden om elk teken van infectie (bijv. keelpijn, koorts) te rapporteren (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

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

Overgevoeligheid/angio-oedeem
Angio-oedeem van het gelaat, de ledematen, de lippen, de tong, de glottis en/of de larynx werden zelden gerapporteerd bij patiënten behandeld met ACE-remmers, inclusief perindopril (zie rubriek 4.8). Dit effect kan optreden gedurende de hele behandeling. In dergelijke gevallen dient perindopril onmiddellijk te worden stopgezet en moet een geschikte monitoring worden gestart tot de symptomen volledig verdwenen zijn, vooraleer de patiënt te ontslaan. In gevallen waarbij de zwelling beperkt was tot het gelaat en de lippen, verdween de aandoening meestal zonder behandeling, hoewel antihistaminica nuttig waren om de symptomen te verlichten.
Angio-oedeem geassocieerd met larynxoedeem kan fataal zijn. Als er betrokkenheid is van de tong, de glottis of de larynx, waarbij er een risico bestaat op een obstructie van de luchtwegen, moet meteen een geschikte behandeling worden toegediend en die kan bestaan uit subcutane toediening van een adrenalineoplossing 1:1000 (0,3 ml tot 0,5 ml) en/of maatregelen om de luchtwegen open te houden.

Er is een hogere incidentie van angio-oedeem gerapporteerd bij negroïde patiënten die ACE-remmers kregen, dan bij niet-negroïde patiënten.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem die geen verband hielden met een behandeling met ACE-remmers, kunnen een verhoogd risico lopen op angio-oedeem als ze een ACE-remmer krijgen (Zie rubriek 4.3).
Intestinaal angio-oedeem werd zelden gerapporteerd bij patiënten behandeld met ACE-remmers. Die patiënten vertoonden buikpijn (met of zonder nausea of braken); in sommige gevallen was er geen vroeger faciaal angio-oedeem en was het C-1-esterasegehalte normaal. Het angio-oedeem werd gediagnosticeerd door procedures zoals een CT-scan of echografie van het abdomen of bij chirurgie en de symptomen verdwenen na stopzetting van de ACE-remmer. Intestinaal angio-oedeem behoort tot de differentiële diagnose van patiënten op ACE-remmers die buikpijn hebben.

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

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

Anafylactoïde reacties tijdens LDL aferese
In zeldzame gevallen, vertoonden patiënten die ACE-remmers kregen tijdens LDL (low-density lipoproteins)-aferese met dextraansulfaat, levensbedreigende anafylactoïde reacties. Deze reacties werden vermeden door de behandeling met ACE-remmers tijdelijk stop te zetten voor elke aferese.

Patiënten onder hemodialyse
Er werden anafylactoïde reacties gerapporteerd bij patiënten die gedialyseerd werden met high flux membranen (bijv. AN 69®), en die gelijktijdig behandeld werden met een ACE-remmer. Bij deze patiënten dient er overwogen te worden om een ander type dialysemembraan of een andere klasse antihypertensiva te gebruiken.

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

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

Met betrekking tot indapamide

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

Fotosensibilisatie
Er werden gevallen van fotosensibilisatiereacties gerapporteerd met thiaziden en daaraan verwante diuretica (zie rubriek 4.8). Als er een fotosensibilisatiereactie optreedt tijdens de behandeling, wordt aanbevolen de behandeling stop te zetten. Als het nodig wordt geacht een diureticum toe te dienen, wordt aanbevolen blootgestelde zones te beschermen tegen de zon of kunstmatig UVA-licht.

Voorzorgen bij gebruik

Gemeenschappelijk voor perindopril en indapamide
Verminderde nierfunctie
Bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) is de behandeling gecontra-indiceerd.
Bij bepaalde hypertensiepatiënten zonder bestaande duidelijke nierlaesies, bij wie functionele nierinsufficiëntie wordt geconstateerd op basis van bloedtests, moet de behandeling worden gestaakt; de behandeling kan eventueel worden hervat met een lagere dosis of met slechts één van de werkzame bestanddelen.
Bij deze patiënten dienen als normale medische routine de kalium- en creatininewaarden regelmatig te worden gecontroleerd, twee weken na het begin van de behandeling en daarna eens per 2 maanden wanneer de therapeutische instelling stabiel is. Nierinsufficiëntie is vooral gemeld bij patiënten met ernstig hartfalen of een onderliggend nierfalen, bijvoorbeeld arteria renalis stenose.
Het geneesmiddel wordt gewoonlijk niet aanbevolen in geval van een bilaterale nierarteriestenose of wanneer slechts één nier functioneert.

Hypotensie en water- en elektrolytendepletie
Er is kans op plotselinge bloeddrukdaling als er reeds natriumdepletie bestaat (met name bij mensen met nierarteriestenose). Er moet daarom stelselmatig worden gecontroleerd op klinische verschijnselen van water- en elektrolytendepletie, die kunnen optreden na een periode van diarree of braken. Bij zulke patiënten moeten de plasma-elektrolyten regelmatig worden gecontroleerd.
Bij ernstige hypotensie kan het nodig zijn een intraveneuze infusie met een isotone fysiologische zoutoplossing te geven.
Bij hypotensie van voorbijgaande aard is voortzetting van de behandeling niet gecontra-indiceerd. Nadat bloedvolume en bloeddruk weer op een aanvaardbaar niveau zijn gebracht, kan de behandeling worden hervat met een lagere dosis, of met slechts één van de werkzame bestanddelen.

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

Hulpstoffen
Preterax 2,5mg/0,625mg mag niet worden toegediend aan patiënten met de zeldzame erfelijke galactose-intolerantie, een totale lactasedeficiëntie of het glucose-galactose malabsorptie syndroom.

Natriumgehalte
Preterax 2,5mg/0,625mg bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet en is dus in wezen ‘natriumvrij’.

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

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

Kans op arteriële hypotensie en/of nierinsufficiëntie (in geval van hartinsufficiëntie, water- en elektrolytendepletie, enz.)
Bij patiënten die aanvankelijk een lage bloeddruk hadden, patiënten met nierarteriestenose, congestief hartfalen of cirrose met oedeem en ascites is soms een aanzienlijke stimulatie van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem waargenomen, vooral tijdens sterke depletie van water en elektrolyten (streng natriumbeperkt dieet of langdurige behandeling met diuretica).
Wanneer dit systeem door een ACE-remmer wordt geblokkeerd kan zich, vooral bij de eerste toediening en tijdens de eerste twee weken van de

behandeling, een plotselinge bloeddrukdaling en/of een stijging van de plasmacreatininespiegels voordoen, wat wijst op een functionele nierinsufficiëntie. Soms ontstaat dit plotseling, hoewel het echter zelden voorkomt, en de tijd tot manifestatie van deze afwijking varieert sterk.
In dergelijke gevallen moet de behandeling met een lagere dosis worden begonnen en langzaam worden opgebouwd.

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

Atherosclerose
Omdat bij alle patiënten kans op hypotensie bestaat, moet men bijzonder voorzichtig zijn bij patiënten met een ischemische hartziekte of een tekortschietende hersendoorbloeding, en de behandeling met een lage dosis starten.

Renovasculaire hypertensie
De behandeling voor renovasculaire hypertensie is revascularisatie. Desondanks kunnen patiënten met renovasculaire hypertensie die wachten op een corrigerende operatie of bij wie een operatie niet mogelijk is, baat hebben bij ACE-remmers.
Als Preterax 2,5mg/0,625mg wordt voorgeschreven aan patiënten met een bekende of vermoede nierarteriestenose, dient de behandeling in een ziekenhuis gestart te worden met een lage dosering, en de nierfunctie en kaliumspiegels moeten gecontroleerd worden, aangezien sommige patiënten een functionele nierinsufficiëntie hebben ontwikkeld die reversibel was na staken van de behandeling.

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

Diabetici
Bij patiënten met insulineafhankelijke diabetes mellitus (spontane neiging tot verhoogde kaliumspiegels) moet de behandeling onder medisch toezicht worden begonnen met een lagere aanvangsdosis.
Bij diabetici die voordien behandeld worden met orale antidiabetica of insuline, dient de glykemie controle strikt te worden gevolgd meer bepaald tijdens de eerste maand van de behandeling met een ACE-remmer (zie rubriek 4.5).

Etnische verschillen
Zoals bij andere ACE-remmers, kan de bloeddrukverlagende werking van perindopril minder effectief zijn bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten, wellicht omwille van de hogere prevalentie van een lage-renine status in de negroïde hypertensieve populatie.

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

Aorta- en mitralisklepstenose / hypertrofe cardiomyopathie
Voorzichtigheid met ACE-remmers is geboden bij patiënten met een obstructie in de bloedafvoer uit de linker ventrikel.

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

Hyperkaliëmie
Er werden stijgingen in de serumspiegel van kalium waargenomen bij sommige patiënten behandeld met ACE-remmers, inclusief perindopril; ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken omdat ze de afgifte van aldosteron remmen. Het effect is doorgaans niet significant bij patiënten met een normale nierfunctie. Risicofactoren van ontwikkeling van hyperkaliëmie zijn nierinsufficiëntie, verslechtering van de nierfunctie, hoge leeftijd (> 70 jaar), diabetes mellitus, intercurrente evenementen, vooral uitdroging, acute hartdecompensatie, metabole acidose en patiënten die gelijktijdig kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, eplerenon, triamtereen, amiloride, …), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutsubstituenten gebruiken of patiënten die andere geneesmiddelen innemen die gepaard gaan met een stijging van de serumkaliumconcentratie (bijv. heparines, cotrimoxazol, ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol, andere ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten, acetylsalicylzuur ≥ 3 g/dag, COX-2-remmers en niet-selectieve NSAID's, immunosuppressiva zoals ciclosporine of tacrolimus, trimethoprim) en met name aldosteron-antagonisten of angiotensinereceptorblokkers. Het gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica of kaliumbevattende zoutsubstituenten, vooral bij patiënten met een verminderde nierfunctie kan leiden tot een significante stijging van het serumkalium. Hyperkaliëmie kan ernstige, soms fatale ritmestoornissen veroorzaken. Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers dienen voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten die ACE-remmers gebruiken, en de serumkaliumspiegel en nierfunctie dienen gecontroleerd te worden. Als gelijktijdig gebruik van eerdergenoemde middelen noodzakelijk lijkt, moeten ze toch met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt en is er een regelmatige monitoring van de serumkaliumconcentraties aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Met betrekking tot indapamide

Water- en elektrolytenbalans
Natriumspiegels
Deze parameter moet vóór het begin van de behandeling worden bepaald en vervolgens regelmatig worden gecontroleerd. De daling van het natriumgehalte kan aanvankelijk asymptomatisch zijn en moet daarom regelmatig worden gecontroleerd. Bij ouderen en bij patiënten met levercirrose moet vaker worden gecontroleerd (zie rubrieken 4.8 en 4.9). Alle diuretica kunnen een verlaging van de natriumspiegels veroorzaken, soms met ernstige gevolgen. Hyponatriëmie met hypovolemie kan uitdroging en orthostatische hypotensie veroorzaken. Gelijktijdig verlies van chloride-ionen kan leiden tot secundaire compenserende metabole alkalose; de incidentie en mate van dit effect zijn gering.

Kaliumspiegels
Bij gebruik van thiaziden en verwante diuretica is kaliumdepletie met hypokaliëmie de belangrijkste risicofactor. Hypokaliëmie kan spierstoornissen veroorzaken. Er zijn gevallen van rabdomyolyse gemeld, met name in verband met ernstige hypokaliëmie. De kans op verlaagde kaliumspiegels (<3,4 mmol/l) moet worden voorkomen bij bepaalde risicogroepen - bijvoorbeeld bij oudere patiënten en/of mensen in een slechte voedingstoestand, ongeacht of zij al andere geneesmiddelen gebruiken, bij cirrotische patiënten met oedeem en ascites, en bij mensen met een coronaire aandoening of hartfalen.
In dergelijke gevallen verhoogt de hypokaliëmie de cardiotoxiciteit van hartglycosiden en de kans op ritmestoornissen.
Ook mensen met een verlengd QT-interval lopen risico, ongeacht de oorzaak van de verlenging (congenitaal of iatrogeen). Hypokaliëmie is dan, evenals bradycardie, een uitlokkende factor voor het begin van ernstige ritmestoornissen, in het bijzonder mogelijk fatale 'Torsades de pointes'.
In alle bovengenoemde situaties is het nodig de kaliumspiegels vaker te controleren. De eerste meting van plasma kaliumspiegels moet worden

gedaan tijdens de eerste week na het begin van de behandeling.
Eventueel te lage kaliumspiegels moeten worden gecorrigeerd. Hypokaliëmie die verband blijkt te houden met lage serummagnesiumconcentratie kan refractair zijn voor de behandeling, tenzij het serummagnesium wordt gecorrigeerd.

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

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

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

Urinezuur
Bij patiënten met hyperuricemie kan de frequentie van jichtaanvallen toenemen.

Nierfunctie en diuretica
Thiaziden en verwante diuretica zijn alleen optimaal effectief bij een normale of minimaal verminderde nierfunctie (plasmacreatininespiegels ongeveer < 25 mg/l, ofwel 220 µmol/l bij volwassenen).
Bij ouderen moet bij het bepalen van de plasmacreatinine rekening worden gehouden met leeftijd, lichaamsgewicht en geslacht volgens de formule van Cockroft:
Cl_{cr} = (140 - leeftijd) x lichaamsgewicht / 0,814 x plasmacreatinine
waarbij:
de leeftijd wordt uitgedrukt in jaren
het lichaamsgewicht in kg
de creatininespiegel in het plasma in micromol/l
Deze formule geldt voor oudere mannen; voor vrouwen wordt gecorrigeerd door de uitkomst met 0,85 te vermenigvuldigen.
Hypovolemie als gevolg van vocht- en natriumverlies, veroorzaakt door het diureticum aan het begin van een behandeling, veroorzaakt een vermindering van de glomerulaire filtratie. Hierdoor kunnen de ureum- en creatininespiegels in het bloed stijgen. Deze vorm van nierinsufficiëntie is tijdelijk en bij patiënten met een normale nierfunctie niet van belang, maar kan een bestaande nierfunctiestoornis wel verergeren.

Sporters
Sporters moeten weten dat dit geneesmiddel een werkzame stof bevat die een positieve uitslag kan geven bij dopingonderzoek.

Choroïdale effusie, acute myopie en secundair nauwehoekglaucoom
Geneesmiddelen die sulfonamiden of sulfonamidederivaten bevatten, kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met verminderd gezichtsveld, tijdelijke myopie en acuut nauwehoekglaucoom. Symptomen zijn onder meer acuut begin van verminderde gezichtsscherpte of oogpijn en treden typisch binnen uren tot weken na het starten van het geneesmiddel op. Onbehandeld acuut nauwehoekglaucoom kan leiden tot permanent zichtverlies. De primaire behandeling is zo snel mogelijk stoppen met het innemen van het geneesmiddel. Onmiddellijke medische of chirurgische behandelingen dienen wellicht overwogen te worden als de intra-oculaire druk ongecontroleerd blijft. Risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut nauwehoekglaucoom zijn onder meer een voorgeschiedenis van sulfonamide- of penicillineallergie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gemeenschappelijk voor perindopril en indapamide

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

Combinaties waarbij men extra voorzichtig moet zijn:

- **Baclofen**: verhoogd antihypertensief effect. Bloeddruk controleren en dosis van antihypertensivum indien nodig aanpassen
- **Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs) (inclusief acetylsalicylzuur ≥ 3 g/dag)**: wanneer ACE-inhibitoren gelijktijdig toegediend worden met niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (bv. acetylsalicylzuur aan anti-inflammatoire dosis, COX-2 inhibitoren en niet-selectieve NSAIDs), kan het antihypertensieve effect verzwakken. Gelijktijdig gebruik van ACE-inhibitoren en NSAIDs kan leiden tot een verhoogd risico op de aantasting van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen, en een stijging van het kaliumserum, vooral bij patiënten met een reeds verzwakte nierfunctie. De associatie moet voorzichtig toegediend worden, vooral bij ouderen. De patiënten moeten voldoende gehydrateerd worden en er moet belang gehecht worden aan de monitoring van de nierfunctie na het opstarten van de concomitante behandeling, en op regelmatige basis nadien.

Combinaties waarbij men voorzichtig moet zijn:

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

Met betrekking tot perindopril

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine- aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde

gebruik van ACE-remmers, angiotensine II- receptorantagonisten en aliskiren, in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen
Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd omdat dit het risico op angio-oedeem verhoogt (zie rubriek 4.3 en 4.4). Sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na het innemen van de laatste dosis perindopril worden gestart. Perindopril-therapie mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.4).
Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en gliptinen (bijv. linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) kan leiden tot een verhoogd risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die hyperkaliëmie induceren
Hoewel de serumkaliumspiegel doorgaans binnen normale grenswaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met Preterax 2.5mg / 0.625mg behandeld worden. Sommige geneesmiddelen of therapeutische klassen kunnen het optreden van hyperkaliëmie doen toenemen: aliskiren, kaliumzouten, kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamtereen of amiloride), ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten, NSAID's, heparines, immunosuppressiva zoals ciclosporine of tacrolimus, trimethoprim en cotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), aangezien bekend is dat trimethoprim werkt als een kaliumsparend diureticum zoals amiloride. De combinatie van deze geneesmiddelen verhoogt het risico op hyperkaliëmie. Daarom wordt de combinatie van Preterax 2,5mg / 0,625mg en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Indien gelijktijdig gebruik aangewezen is, moeten ze met voorzorg en frequente controle van de serumkaliumspiegel gebruikt worden.

<u>Gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)</u>
Aliskiren: bij patiënten met diabetes of nierinsufficiëntie, risico op hyperkaliëmie, vermindering van de nierfunctie en toename van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.
Extracorporale behandelingen: die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken, zoals dialyse of hemofiltratie met bepaalde hogefluxmembranen (bijv. polyacrylonitrilmembranen) en aferese van lagedichtheidlipoproteïne met dextraansulfaat wegens verhoogd risico van ernstige anafylactoïde reacties (zie rubriek 4.3). Als een dergelijke behandeling noodzakelijk is, moet het gebruik van een ander type dialysemembraan of een andere klasse van antihypertensiva worden overwogen.

<u>Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen:</u>

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

<u>Combinaties waarbij men extra voorzichtig moet zijn:</u>

- **Antidiabetica (insuline, orale hypoglykemische middelen**): uit epidemiologische studies is gebleken dat de gelijktijdige toediening van ACE-remmers en antidiabetica (insulines, orale hypoglykemische middelen) een sterker bloedglucose verlagend effect kan hebben, met een risico op hypoglykemie. Dit verschijnsel leek vooral op te treden tijdens de eerste weken van een gecombineerde behandeling en bij patiënten met nierinsufficiëntie.
- **Niet-kaliumsparende diuretica:** patiënten die diuretica innemen, vooral patienten met een volume- en/of zouttekort, kunnen een buitensporige daling van de bloeddruk ondervinden nadat een behandeling met een ACE-remmer werd gestart. De kans op hypotensieve effecten kan worden verminderd door het diureticum stop te zetten, het volume of de zoutinname te verhogen voor de start van de behandeling met lage en progressieve doses perindopril.

Bij arteriële hypertensie, wanneer een voorafgaande diuretische behandeling een zout-/volumedepletie kan hebben veroorzaakt, dient ofwel het diureticum te worden stopgezet voordat de ACE-remmer wordt gestart, waarna een niet-kaliumsparend diureticum kan worden hervat, ofwel dient de ACE-remmer te worden gestart in een lage dosering die progressief wordt verhoogd.
Bij congestief hartfalen dat behandeld wordt met diuretica dient de ACE-remmer te worden gestart in een zeer lage dosering, mogelijk na verlaging van de dosering van het betreffende niet-kaliumsparende diureticum.
In alle gevallen dient de nierfunctie (creatininespiegels) te worden gemonitord gedurende de eerste weken van de behandeling met de ACE-remmer.

- **Kaliumsparende diuretica (eplerenon, spironolacton):** met eplerenon of spironolacton in doses van 12,5 mg tot 50 mg per dag en met lage doses ACE-remmers:

Bij de behandeling van hartfalen klasse II-IV (NYHA) met een ejectiefractie < 40%, en een voorafgaande behandeling met ACE-remmers en lisdiuretica, risico op hyperkaliëmie, mogelijk met dodelijke afloop, vooral indien de aanbevelingen voor het voorschrijven van deze combinatie niet in acht worden genomen.
Voordat de combinatie wordt gestart, dient op afwezigheid van hyperkaliëmie en nierfunctiestoornis te worden gecontroleerd.
Gedurende de eerste maand van de behandeling wordt nauwgezette monitoring van de kaliëmie en creatinemie aanbevolen, aanvankelijk eenmaal per week en vervolgens maandelijks.

<u>Combinaties waarbij men voorzichtig moet zijn:</u>

- **Antihypertensiva en vasodilatatoren:** het gelijktijdige gebruik van deze middelen kan het hypotensieve effect van perindopril verhogen. Gelijktijdig gebruik met nitroglycerine en andere nitraten of andere vasodilatatoren kan de bloeddruk verder doen dalen.

- **Allopurinol, cytostatica of immunosuppressiva, systemische corticosteroïden of procaïnamide**: Gelijktijdige toediening van ACE-remmers kan de kans op leukopenie vergroten (zie rubriek 4.4).
- **Anesthetica**: ACE-remmers kunnen het hypotensieve effect van bepaalde anesthetica versterken (zie rubriek 4.4).
- **Sympathicomimetica:** sympathicomimetica kunnen de antihypertensieve effecten van ACE-remmers verminderen.
- **Goud**: nitritoïde reacties (met symptomen zoals flushing van het gelaat, nausea, braken en hypotensie) werden zelden gerapporteerd bij patiënten behandeld met injecteerbaar goud (natriumaurothiomalaat) of een gelijktijdig behandeling met ACE-remmers inclusief perindopril.

In verband met indapamide

Combinaties waarbij men extra voorzichtig moet zijn:

- **Geneesmiddelen die Torsades de pointes kunnen veroorzaken**: vanwege de kans op hypokaliëmie moet indapamide voorzichtig toegediend worden bij gebruik van

geneesmiddelen die Torsades de pointes kunnen veroorzaken, zoals, maar niet beperkt tot :

- klasse Ia anti-aritmica (bijv. kinidine, hydrokinidine, disopyramide),
- klasse III anti-aritmica (bijv. amiodaron, dofetilide, ibutilide, bretylium, sotalol),
- sommige antipsychotica

fenothiazinen (bijv. chloropromazine, cyamemazine, levomepromazine, thioridazine, trifluoperazine),
benzamiden (bijv. amisulpride, sulpiride, sultopride tiapride),
butyrofenonen (bijv. droperidol, haloperidol),
andere antipsychotica (bijv. pimozide),
andere middelen (bijv. bepridil, cisapride, difemanil, erytromycine IV, halofantrine, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, sparfloxacine, vincamine IV, methadon, astemizol, terfenadin).
Preventie van lage kaliumspiegels en zonodig een correctie daarvan: controle van het QT-interval.

- **Kaliumverlagende middelen:** amfotericine B (intraveneus), glucocorticoïden en mineralocorticoïden (systemisch), tetracosactide, prikkelende laxeermiddelen: Verhoogde kans op lage kaliumspiegels (additief effect). Controle van de kaliumspiegels en zonodig correctie daarvan; bij behandeling met digitalis is bijzondere aandacht vereist. Gebruik niet-prikkelende laxeermiddelen.
- **Digitalispreparaten:** hypokaliëmie en/of hypomagnesiëmie begunstigen de toxische effecten van digitalis. Monitoring van plasmakalium, magnesium en ECG en, indien nodig, aanpassing van de behandeling, wordt aanbevolen.
- **Allopurinol** : gelijktijdige behandeling met indapamide kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties op allopurinol verhogen.

Combinaties waarbij men voorzichtig moet zijn:

- **Kaliumsparende diuretica (amiloride, spironolacton, triamtereen):** hoewel rationele combinaties 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 gemonitord te worden en indien nodig dient de behandeling herzien te worden.
- **Metformine**: Melkzuuracidose door metformine, als gevolg van eventuele functionele nierinsufficiëntie in verband met diureticagebruik, in het bijzonder van lisdiuretica. Gebruik geen metformine bij plasmacreatininewaarden > 15 mg/liter (135 micromol/liter) bij mannen en > 12 mg/liter (110 micromol/liter) bij vrouwen.
- **Jodiumhoudende contrastmiddelen**: bij door diuretica veroorzaakte uitdroging is de kans op acute nierinsufficiëntie verhoogd, vooral bij gebruik van hoge doses gejodeerd contrastmiddel. De patiënt moet worden gerehydrateerd voordat de jodiumhoudende stof wordt toegediend.
- **Calcium(zouten)**: kans op verhoogde calciumspiegels als gevolg van een verminderde uitscheiding van calcium met de urine.
- **Ciclosporine, tacrolimus**: kans op verhoogde creatininespiegels zonder verandering van de ciclosporineconcentratie in de circulatie, zelfs bij afwezigheid van water- en zoutdepletie.
- **Corticosteroïden, tetracosactide (systemische route):** vermindering van het antihypertensieve effect (zout- en waterretentie vanwege corticosteroïden).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Gezien de effecten van de individuele componenten van deze associatie op de zwangerschap en de borstvoeding wordt Preterax 2.5mg/0,625mg niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Preterax 2.5mg/0,625mg is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap.
Preterax 2.5mg/0,625mg wordt niet aanbevolen tijdens de borstvoedingsperiode. Er moet beslist worden om ofwel de borstvoeding ofwel de behandeling met Preterax 2.5mg/0,625mg te onderbreken, rekening houdend met het belang van deze behandeling voor de moeder.

Zwangerschap

Met betrekking tot perindopril

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

Epidemiologisch bewijs in verband met het risico op teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap is niet conclusief; een lichte risicotoename kan echter niet worden uitgesloten. Tenzij het essentieel wordt geacht om de behandeling met ACE-remmers voort te zetten moeten patiënten die een zwangerschap plannen overschakelen op alternatieve antihypertensieve behandelingen die een bewezen veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap hebben. Wanneer een zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk worden stopgezet en, indien raadzaam, moet een alternatieve behandeling worden gestart.
Blootstelling aan ACE-remmers tijdens het tweede en derde trimester blijkt foetotoxiciteit bij de mens te veroorzaken (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, vertraging van de verbening van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) (zie rubriek 5.3).
Indien de moeder vanaf het tweede trimester van de zwangerschap is blootgesteld aan ACE-remmers, wordt aanbevolen de nierfunctie en de schedel met ultrageluid te controleren.
Baby's wiens moeders ACE-remmers hebben genomen moeten nauwlettend op hypotensie worden gecontroleerd (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Met betrekking tot indapamide

Er is beperkte of geen informatie (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van indapamide bij zwangere vrouwen.
Langdurige blootstelling aan thiazide gedurende het derde trimester van de zwangerschap kan het plasmavolume bij de moeder verlagen, evenals de uteroplacentale doorbloeding, die foetoplacentale ischemie en groeivertraging kan veroorzaken.

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

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

Borstvoeding
Preterax 2,5mg 0,625mg wordt niet aanbevolen tijdens de borstvoedingsperiode.

Met betrekking tot perindopril

Gezien er geen informatie beschikbaar is betreffende het gebruik van perindopril tijdens de borstvoeding, is perindopril niet aanbevolen en zijn alternatieve behandelingen met een beter aangetoond veiligheidsprofiel tijdens de borstvoeding te verkiezen, in het bijzonder tijdens het zogen van een pasgeboren of vroegtijdig geboren zuigeling.

Met betrekking tot indapamide

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van indapamide of metabolieten daarvan in de moedermelk. Er kan een overgevoeligheid voor sulfonamidederivaten ontstaan, evenals hypokaliëmie.

Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.
Indapamide is nauw verwant aan thiazidediuretica die tijdens de borstvoedingsperiode in verband zijn gebracht met een vermindering of zelfs onderdrukking van de melksecretie.

Indapamide wordt niet aanbevolen tijdens borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Voor zowel perindopril als indapamide

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

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

De twee actieve stoffen, afzonderlijk of gecombineerd in Preterax 2,5mg/0,625mg, hebben geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij sommige patiënten kunnen zich echter reacties in verband met een bloeddrukdaling voordoen, vooral bij het begin van de behandeling of in combinatie met een ander antihypertensivum.
Dit kan een negatieve invloed hebben op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Toediening van perindopril remt het renine-angiotensine-aldosteronsysteem en kan kaliumverlies veroorzaakt door indapamide verminderen. Twee procent van de patiënten die behandeld worden met Preterax 2,5mg/0,625mg krijgt hypokaliëmie (kaliumspiegel < 3,4 mmol/l).

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, spierspasmen en asthenie.

- bij indapamide: hypokaliëmie, overgevoeligheidsreacties, voornamelijk dermatologisch, bij personen met een aanleg voor allergische en astmatische reacties en maculopapulaire huiduitslag.

b. Lijst van bijwerkingen in tabelvorm
De volgende bijwerkingen zijn tijdens klinische onderzoeken en/of postmarketing gebruik waargenomen en zijn geklasseerd volgens de volgende frequentie:
Zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1000, <1/100); zelden (≥1/10000, <1/1000); zeer zelden (<1/10000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklassen volgens MedDRA	**Bijwerkingen**	**Frequentie**	
		Perindopril	**Indapamide**
Infecties en parasitaire aandoeningen	Rhinitis	Zeer zelden	-
Endocriene aandoeningen	Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)	Zelden	-
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Eosinofilie	Soms*	-
	Agranulocytose (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Zeer zelden
	Aplastische anemie	-	Zeer zelden
	Pancytopenie	Zeer zelden	-
	Leukopenie	Zeer zelden	Zeer zelden
	Neutropenie (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-
	Hemolytische anemie	Zeer zelden	Zeer zelden
	Trombocytopenie (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Zeer zelden
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheidsreacties (voornamelijk dermatologisch, bij personen met aanleg voor allergische en astmatische reacties)	-	Vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie,	-	Vaak

	Hypoglykemie (zie rubriek 4.4 en 4.5)	Soms*	-
	Hyperkaliëmie, omkeerbaar bij stopzetting (zie rubriek 4.4)	Soms*	-
	Hyponatriëmie (zie rubriek 4.4)	Soms*	Soms
	Hypochloremie	-	Zelden
	Hypomagnesiëmie	-	Zelden
	Hypercalciëmie	-	Zeer zelden
Psychische stoornissen	Veranderde stemming	Soms	-
	Depressie	Soms*	-
	Slaapstoornis	Soms	-
	Verwardheid	Zeer zelden	-
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid	Vaak	-
	Hoofdpijn	Vaak	Zelden
	Paresthesie	Vaak	Zelden
	Dysgeusie	Vaak	-
	Slaperigheid	Soms*	-
	Syncope	Soms*	Niet bekend
	Beroerte, mogelijk secundair aan overmatige hypotensie bij patiënten met verhoogd risico (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-
	Kans op optreden van hepatische encefalopathie in geval van leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3 en 4.4)	-	Niet bekend
Oogaandoeningen	Stoornis in het gezichtsvermogen	Vaak	Niet bekend
	Myopie (zie rubriek 4.4)	-	Niet bekend
	Nauwe kamerhoekglaucoom	-	Niet bekend
	Choroïdale effusie	-	Niet bekend
	Wazig zien	-	Niet bekend
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vertigo	Vaak	Zelden
	Tinnitus	Vaak	-
Hartaandoeningen	Hartkloppingen	Soms*	-
	Tachycardie	Soms*	-
	Angina pectoris (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-
	Aritmie (inclusief bradycardie, ventriculaire tachycardie, atriumfibrillatie)	Zeer zelden	Zeer zelden
	Myocardinfarct mogelijk secundair aan overmatige hypotensie bij patiënten met verhoogd risico (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-
	Torsade de pointes (mogelijk dodelijk) (zie 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	-
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoesten (zie rubriek 4.4)	Vaak	-
	Dyspneu	Vaak	-
	Bronchospasme	Soms	-
	Eosinofiele pneumonie	Zeer zelden	-
Maagdarmstelselaandoeningen	Buikpijn	Vaak	-
	Constipatie	Vaak	Zelden
	Diarree	Vaak	-
	Dyspepsie	Vaak	-
	Misselijkheid	Vaak	Zelden
	Braken	Vaak	Soms
	Droge mond	Soms	Zelden
	Pancreatitis	Zeer zelden	Zeer zelden
Lever- en galaandoeningen	Hepatitis (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Niet bekend
	Abnormale leverfunctie	-	Zeer zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus	Vaak	-
	Huiduitslag	Vaak	-
	Maculopapulaire huiduitslag	-	Vaak
	Urticaria (zie rubriek 4.4)	Soms	Zeer zelden
	Angio-oedeem (zie rubriek 4.4)	Soms	Zeer zelden
	Purpura	-	Soms
	Hyperhidrose	Soms	-
	Fotosensitiviteitsreactie	Soms*	Niet bekend
	Pemfigoïd	Soms*	-
	Verergering van psoriasis	Zelden*	-
	Erythema multiforme	Zeer zelden	-
	Toxische epidermale necrolyse	-	Zeer zelden
	Syndroom van Stevens-Johnson	-	Zeer zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierspasmen	Vaak	Niet bekend
	Mogelijke verergering van reeds aanwezige acute gedissemineerde lupus erythematosus	-	Niet bekend
	Artralgie	Soms*	-

	Myalgie	Soms*	Niet bekend
	Spierzwakte	-	Niet bekend
	Rabdomyolyse	-	Niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen	Nierfalen	Soms	Zeer zelden
	Anurie/oligurie	Zelden*	-
	Acuut nierfalen	Zelden	-
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Erectiestoornis	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 uit klinische onderzoeken voor bijwerkingen uit spontane meldingen.*

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen:
Bij fase II- en III-onderzoeken waarin indapamide 1,5mg en 2,5mg werden vergeleken, liet plasmakaliumanalyse een dosisafhankelijk effect van indapamide zien:
- Indapamide 1,5mg: plasmakalium <3,4 mmol/l werd waargenomen bij 10% van de patiënten en < 3,2 mmol/l bij 4% van de patiënten na 4 tot 6 weken behandeling. Na 12 weken behandeling was de gemiddelde daling van het plasmakalium 0,23 mmol/l.
- Indapamide 2,5 mg: plasmakalium <3,4 mmol/l werd waargenomen bij 25% van de patiënten en < 3,2 mmol/l bij 10% van de patiënten na 4 tot 6 weken behandeling. Na 12 weken behandeling was de gemiddelde daling van het plasmakalium 0,41 mmol/l.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen:
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

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

4.9 Overdosering

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

Behandeling
De eerste maatregelen zijn snelle eliminatie van de gebruikte stof(fen) door maagspoeling en/of toediening van geactiveerde kool, gevolgd door normalisering van de water- en elektrolytenbalans op een gespecialiseerde afdeling.
Sterke bloeddrukdaling kan worden behandeld door de patiënt ruggelings met het hoofd omlaag te laten liggen. Eventueel kan een intraveneuze infusie met een isotone zoutoplossing worden gegeven of kan op een andere manier voor volume-expansie worden gezorgd.
Perindoprilaat, de werkzame vorm van perindopril, kan met dialyse worden verwijderd (zie rubriek 5.2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: perindopril en diuretica, ATC-code: C09BA04
Preterax 2,5mg / 0,625mg is een combinatie van perindopril arginineзout, een ACE-remmer en indapamide, een chlorosulfamoyl diureticum. Het middel ontleent zijn farmacologische eigenschappen aan de synergistische werking van de combinatie van beide afzonderlijke componenten.

Werkingsmechanisme
Met betrekking tot Preterax 2,5mg / 0,625mg
Preterax 2,5mg / 0,625mg brengt een additief synergisme van het antihypertensieve effect van de twee componenten teweeg.

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

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

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

Perindopril werkt via perindoprilaat, de werkzame metaboliet. De andere bestanddelen zijn inactief.
Met perindopril vermindert de hartarbeid:

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

Onderzoek bij patiënten met hartinsufficiëntie heeft aangetoond dat:

- de vullingsdruk in de linker en rechter ventrikel daalt,
- de totale perifere vaatweerstand daalt,
- het hartminuutvolume toeneemt en de hartindex verbetert,
- de lokale doorbloeding van het spierweefsel toeneemt.

Ook de resultaten van inspanningstests verbeterden.

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

Farmacodynamische effecten
Met betrekking tot Preterax 2,5mg / 0,625mg
Ongeacht de leeftijd van de patiënt heeft Preterax 2,5mg / 0,625mg bij hypertensie een dosisafhankelijk antihypertensief effect op de diastolische en systolische arteriële bloeddruk tijdens liggen en staan. Dit antihypertensieve effect houdt 24 uur aan. De bloeddrukdaling wordt in minder dan één maand bereikt zonder tachyfylaxie; staken van de behandeling leidt niet tot een rebound effect. Tijdens klinisch onderzoek werd met gelijktijdige

toediening van perindopril en indapamide een synergistisch antihypertensief effect verkregen, een effect dat beter was dan met toediening van elk der beide producten afzonderlijk.
Het effect van de laag gedoseerde associatie Preterax 2,5mg / 0,625mg op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit is niet onderzocht.

PICXEL, een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, vergelijkende studie heeft het effect van de combinatie perindopril/indapamide op de LVH bij echografie vergeleken met dat van enalapril in monotherapie.
In de PICXEL-studie werden patiënten met hypertensie en LVH (gedefinieerd als een linkerventrikelmassa-index > 120 g/m² bij mannen en > 100 g/m² bij vrouwen) gerandomiseerd naar perindopril tert-butylamine 2mg (overeenkomend met 2,5 mg perindopril arginine) / indapamide 0,625 mg of naar enalapril 10 mg eenmaal daags gedurende een jaar. De dosering werd aangepast volgens de bloeddrukcontrole, gaande tot perindopril tert-butylamine 8 mg (overeenkomend met 10 mg perindopril arginine) en indapamide 2,5 mg of enalapril 40 mg eenmaal daags. Slechts 34% van de proefpersonen bleef onder behandeling met perindopril tert-butylamine 2 mg (overeenkomend met 2,5 mg perindopril arginine) / indapamide 0,625 mg (versus 20% met enalapril 10 mg).
Op het einde van de behandeling was de LVMI in de totale gerandomiseerde populatie significant meer gedaald in de perindopril/indapamidegroep (-10,1 g/m²) dan in de enalaprilgroep (-1,1 g/m²). Het verschil in verandering van de LVMI tussen de groepen was -8,3 (95% BI (-11,5 tot -5,0), p < 0,0001).
De hogere doseringen van perindopril/indapamide hadden een sterker effect op de LVMI dan de doseringen die zijn goedgekeurd voor Preterax 2.5mg / 0,625mg en Preterax 5mg / 1,25mg.
Het geraamde gemiddelde verschil in bloeddruk tussen de groepen in de gerandomiseerde populatie was -5,8 mmHg (95% BI (-7,9 tot -3,7), p < 0,0001) voor de systolische bloeddruk en -2,3 mmHg (95% BI (-3,6 tot -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 vormen van hypertensie: milde, matige of ernstige. Zowel bij liggen als bij staan werd een daling van de systolische en diastolische arteriële bloeddruk waargenomen.
De antihypertensieve werking van een enkelvoudige dosis is maximaal na 4 tot 6 uur en houdt 24 uur aan.
Na 24 uur is een groot deel van het angiotensineconverterend enzym nog geblokkeerd, ongeveer 80%.
Bij patiënten die een goede respons vertonen is de bloeddruk na één maand genormaliseerd en blijft gehandhaafd zonder tachyfylaxie.
Staken van de behandeling leidt niet tot een reboundeffect.
Perindopril heeft vaatverwijdende eigenschappen en herstelt de elasticiteit van de grote arteriële vertakkingen, corrigeert histomorfometrische veranderingen in weerstandsarteriën en vermindert de hypertrofie van de linker ventrikel.
Eventuele toevoeging van een thiazidediureticum leidt tot een extra synergistisch effect.
De combinatie van een ACE-remmer met een thiazidediureticum vermindert de kans op hypokaliëmie, die bestaat bij gebruik van alleen het diureticum.

In verband met indapamide
Monotherapie met indapamide heeft een antihypertensief effect dat 24 uur aanhoudt. Dit effect doet zich voor bij een dosis met slechts een gering diuretisch effect.
De antihypertensieve werking is evenredig aan een verbetering van de arteriële compliantie en een vermindering van de totale en arteriolaire perifere vaatweerstand.
Indapamide vermindert de hypertrofie van de linker ventrikel.
Boven een bepaalde dosis van een thiazidediureticum of een aan thiazide verwant diureticum blijft het antihypertensieve effect constant, terwijl de bijwerkingen blijven toenemen. Als de behandeling niet effectief is mag de dosis niet worden verhoogd.
Bovendien is aangetoond dat indapamide op korte, middellange en lange termijn bij hypertensiepatiënten:

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

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) in klinische studies:
In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET - ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial en VA NEPHRON-D - The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.
ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.
In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie.
Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen bij patiënten met diabetische nefropathie.
ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten. Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

Pediatrische patiënten
Er zijn geen gegevens over het gebruik van Preterax bij kinderen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Met betrekking tot Preterax 2,5mg/0,625mg
Gecombineerde toediening van perindopril en indapamide leidt niet tot andere farmacokinetische eigenschappen dan toediening van deze middelen afzonderlijk.

Met betrekking tot perindopril

Absorptie en biobeschikbaarheid
Perindopril wordt na orale toediening snel geabsorbeerd, en binnen 1 uur wordt de maximale concentratie bereikt. De plasmahalfwaardetijd van perindopril is 1 uur.
Aangezien de inname van voedsel de omzetting in perindoprilaat, en daarmee de biologische beschikbaarheid vermindert, moet perindopril arginine 's morgens voor de maaltijd oraal worden toegediend als enkelvoudige éénmaal daagse dosis.

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

Biotransformatie
Perindopril is een prodrug. Zevenentwintig procent van de toegediende dosis perindopril bereikt de bloedbaan in de vorm van de actieve metaboliet perindoprilaat. Behalve het actieve perindoprilaat ontstaan nog vijf andere metabolieten uit perindopril, alle inactief. De maximale plasmaconcentratie van perindoprilaat wordt binnen 3 tot 4 uur bereikt.

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

Lineariteit/non-lineariteit
Er is een lineair verband aangetoond tussen de dosis perindopril en de blootstelling in het plasma.

Speciale populaties

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

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

In geval van dialyse:
De klaring van perindoprilaat bij dialyse is 70 ml/min.

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

Met betrekking tot indapamide

Absorptie
Indapamide wordt snel en volledig uit het maagdarmkanaal geabsorbeerd.
De maximale plasmaspiegel wordt bij de mens ongeveer 1 uur na orale toediening van het product bereikt.

Distributie
De plasma-eiwitbinding bedraagt 79%.

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

Speciale populaties

Verminderde nierfunctie:
De farmacokinetiek is onveranderd bij patiënten met nierinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De toxiciteit van Preterax 2,5mg/0,625mg is iets groter dan die van de afzonderlijke componenten. Bij ratten lijken de renale effecten niet te worden versterkt. Bij honden leidt de combinatie echter tot gastro-intestinale toxiciteit, terwijl de toxische effecten op het moederdier bij ratten ernstiger lijken (in vergelijking met perindopril).
Deze bijwerkingen doen zich echter alleen voor met doses waarbij een zeer duidelijke veiligheidsmarge in acht genomen wordt, in vergelijking met de gebruikte therapeutische doses.
Bij preklinisch onderzoek waarbij perindopril en indapamide apart werden onderzocht, bleek geen genotoxische of carcinogene werking te bestaan.
Uit reproductietoxicologische studies bleek geen embryotoxiciteit of teratogeniteit, en de vruchtbaarheid was niet verminderd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van het tablet:
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat (E470B)
Maltodextrine
Watervrij colloïdaal silicium (E551)
Natriumzetmeelglycolaat (type A)

Filmomhulling:
Glycerol (E422)
Hypromellose (E464)
Macrogol 6000
Magnesiumstearaat (E470B)
Titaniumdioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De verpakking zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

14, 20, 28, 30 of 50 tabletten in een witte polypropyleen container met een LDPE-flow reducer en een witte ondoorzichtige LDPE dop die een witte drooggel bevat.
Verpakkingsgrootten: 1 x 14, 1 x 20, 1 x 28, 1 x 30, 1 x 50 tabletten
2 x 28, 2 x 30 of 2 x 50 tabletten
3 x 30 tabletten
10 x 50 tabletten
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Servier Benelux N.V.
Bergensesteenweg 1424
1070 Brussel
België

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

BE309127

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

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: **03/2026**