



## VOORGESTELDE VOUBILJET VIR CIPLASYL PLUS 4 TABLETS SKEDULERINGSSTATUS:

S3

**EIENDOMSNAAM (en doseërvorm):**  
CIPLASYL PLUS 4 TABLETS (tablet)

**SAMESTELLING:**  
*Aktiewe bestanddele:*  
Elke tablet bevat 4 mg perindopriël tersière butielamien en 1,25 mg indapamied. Suikervry.  
*Onaktiewe bestanddele:*  
Anhidriese laktose, natriumwaterstofkarbonaat, kolloidale silikondoksied, magnesiumstearaat, mikrokristallyne sellulose.

**FARMAKOLOGIESE KLASSIFIKASIE:**  
A.7.1.3 Ander hipotensiewe middels

**FARMAKOLOGIESE WERKING:**  
**Farmakodinamika:**  
**CIPLASYL PLUS 4 TABLETS** is 'n kombinasie van perindopriël tersière butielamiensout, ('n angiotensienomskakelingsensiem (AOE) inhibeerder) en indapamied, 'n indool derivaat van chloorsulfoonamide (die chloorsulfamoiëldiuretikum).

Perindopriël se werking is weens die aktiewe metaboliet, perindopriëlaat. Die ander metaboliete is onaktief.

Perindopriël inhibeer angiotensienomskakelingsensiem (AOE) aktiwiteit. Dit inhibeer die omskakeling van die relatief onaktiewe angiotensien I na die aktiewe angiotensien II. Angiotensien II is 'n kragtige bloedvatvernouer en stimuleer die vrystelling van aldosteron. Verlaagde angiotensien II vlakke lei tot 'n afname in vasopressoraktiwiteit en verminderde aldosteronafskieding, wat tot klein toenames in serumkaliumvlakke kan lei. Daar word ook gereken dat inhibisie van AOE afbraak van bradikinin kan inhibeer, wat tot verhoogde bradikinienvlakke lei.

Indapamied het 'n antihipertensiewe werking, wat verlagng in sistoliese, diastoliese en gemiddelde bloeddruk veroorsaak. Die ekstra-renale werkmeganisme is ook deur die instandhouding van antihipertensiewe effek in funksioneel anefriese pasiënte aangedui. Daar word gereken dat die ekstra-renale werking weens die inhibisie van transmembraan ioniese invloei is, hoofsaaklik kalsium, en die stimulasie van sintese van die bloedvatverwendende hipotensiewe prostaglandien PGE2.

**Farmakokinetika:**  
**Perindopriël:**  
Die piekkonsentrasie van perindopriëlaat, die aktiewe metaboliet, word binne 3 tot 4 ure bereik en piek farmakologiese aktiwiteit word binne 4 tot 6 ure na orale toediening bereik. In terme van trog versus piek bloeddruk effek, wissel die trogeffek tussen 75 en 100 % van piekeffekte. Perindopriël en perindopriëlaat het beide 'n lae volume van verspreiding en plasmaproteïenbinding is swak. Perindopriël word na perindopriëlaat en na vyf ander onaktiewe metaboliete gemetaboliseer. Perindopriëlaat is ongeveer 10 tot 20 % aan plasmaproteïene gebind. Perindopriëlaat bind aan angiotensienomskakelingsensiem op sowel plasma- as weefselvlakke. Ongeveer 75 % van 'n orale dosis van perindopriël word in die urine uitgeskei as onveranderde perindopriël, as perindopriëlaat en as ander metaboliete, die res word in die feces uitgeskei. Die uitskeiding van perindopriëlaat is bifasies met 'n distribusie-halfleeftyd van ongeveer 5 ure en 'n eliminasië-halfleeftyd van ongeveer 25 ure. Eliminasië van perindopriëlaat is minder by pasiënte met hart- of nierversaking en by bejaarde pasiënte. In hierdie gevalle moet dosisaanpassing toegepas word in ooreenstemming met die mate van verlagng in kreatinienupruiming.

**Indapamied:**  
Indapamied word vinnig en in geheel uit die gastro-intestinale weg geabsorbeer. Eliminasië is bifasies met 'n halfleeftyd in heëlbloed van ongeveer 14 ure. Indapamied bind sterk aan rooilbode selle. Dit word in 'n groot mate gemetaboliseer. Sleigs sowat 5 tot 7 % word onveranderd in die urine uitgeskei. Indapamied word nie deur hemodialise verwyder nie, maar akkumuleer nie in pasiënte met nierontoereikendheid nie.

**INDIKASIES:**  
**CIPLASYL PLUS 4 TABLETS** word aangedui vir die behandeling van: Essensiële hipertensie by pasiënte waar bloeddruk nie voldoende beheer word nie en waar gereken word dat 'n vaste kombinasie meer toepaslik as monoterapie sal wees.

**KONTRA-INDIKASIES:**

- Hipersensitiwiteit vir perindopriël, indapamied, sulfoonamide of vir enige van die bestanddele van **CIPLASYL PLUS 4 TABLETS**.
- 'n Geskiedenis van angio-edeem wat verband hou met vorige terapie met AOE inhibeerders of angiotensienreceptorblokkeerders (ARBs): Sulke pasiënte moet nooit weer hierdie medisyne ontvang nie.
- Oorerflike of idiopatiese angio-edeem.
- Hipertrofiese obstruktiwêe kardiomiopatie (HOCM).
- Eerstige nierfunksie-inkortng (kreatinienupruiming minder as 30 ml/min).
- Bilaterale renale arteriestenose.
- Renale arteriestenose by pasiënte met net een nier.
- Aortiese stenose.
- Gelyktydige terapie met kaliuumsoute of kaliumparende diuretika, soos spironolaktoon, triamtereen en amiloried, mag lei tot hiperkalemie wat ernstig kan wees en lei tot kardiaale geleidingsabnormaliteite, disritmieë en hartstilstand.
- Porfirie.
- Litiumterapie: Gelyktydige toediening met **CIPLASYL PLUS 4 TABLETS** mag lei tot 'n toksiese konsentrasie litium in die bloed.
- Eerstige lewerontoereikendheid, pasiënte met hepatische enkefalopatie of ernstige lewerversteuring.
- Hiperkalemie.
- Hartversaking (ongekompenseerd).
- Swangerskap en borsvoeding (sien **SWANGERSKAP EN BORSVOEDING EN WAARSKUWINGS**).
- Dit word nie aanbeveel dat **CIPLASYL PLUS 4 TABLETS** in kombinasie met nie-antidistritmiese middels, wat *torsades de pointes* veroorsaak, en sekere medisyne swa hartritmeversteurings kan veroorsaak, gebruik word nie (sien **INTERAKSIES**).

### WAARSKUWINGS:

**Indien 'n vrou sou swanger raak terwyl sy CIPLASYL PLUS 4 TABLETS gebruik, moet die behandeling onmiddellik gestaak word en na 'n ander medisyne oorgeskakel word.**

**Indien 'n vrou oorweeg om swanger te raak, moet 'n ander klas medisyne gebruik word (sien SWANERSKAP EN BORSVOEDING).**

#### Verwant aan perindopriël:

- Serebrovaskulêre siekte of iskemiese hartsiekte – 'n Verlagng in bloeddruk kan hierdie toestand vererger en kan tot miokardiale infarksie en serebrovaskulêre insidente lei.
- Volume-uitgeputte pasiënte (bv. by diuretikumterapie, soutbeperking in die dieet, dialise, diarree of braking) – Alhoewel dit in normo-volemiese pasiënte kan voorkom, is hipotensie meer waarsynlik by volume-uitgeputte pasiënte. 'n Skielike afname in angiotensien II kan tot 'n skielike en erge hipotensie lei. Daar is ook 'n verhoogde risiko vir perindopriël geïnduseerde nierversaking, veral by pasiënte met kongestiewe hartversaking.
- Pasiënte met 'n hoë risiko vir simptomatiese hipotensie, bv. pasiënte met sout- of volume-uitputting met of sonder hiponatremie, behoort eers hierdie toestand reg te stel, voor terapie met **CIPLASYL PLUS 4 TABLETS** begin word. Die toestand moet gemonitor word nadat terapie geïnisieer is.
- Outïmmuunsiekte, veral sistemiese lupus eritematose, ander kollageen vaskulêre siekte of skleroderma, verhoog die risiko vir die ontwikkeling van neutropenie of agranulositose.
- In akute miokardiale infarksie, moet behandeling met **CIPLASYL PLUS 4 TABLETS** nie by pasiënte met tekens van nierdiefunksie (serumkreatiniënkonsentrasies meer as 177 µmol/l of proteïenurie meer as 500 mg/24 uur) begin word nie. Indien nierdiefunksie gedurende behandeling ontwikkel (serumkreatiniënkonsentrasie meer as 177 µmol/l of dubbel die waarde wat dit voor aanvang van die behandeling was), mag dit nodig wees om perindopriël te onttrek (sien **KONTRA-INDIKASIES**).
- By akute miokardiale infarksie kan pasiënte volgehoue hipotensie en/of ingekorste nierfunksie ontwikkel.
- Hipotensie by akute miokardiale infarksie – Behandeling met **CIPLASYL PLUS 4 TABLETS** moet nie geïnisieer word by akute miokardiale infarksie pasiënte, wie die risiko het van verdere ernstige hemodinamiese agteruitgang na behandeling met 'n vasodilator nie. Dit sluit in pasiënte met sistoliese bloeddruk van 100 mmHg of laer of kardiogeniese skok. Gedurende die eerste 3 dae na die infarksie, moet die dosering verlaag word indien die sistoliese bloeddruk 120 mmHg of laer is. **CIPLASYL PLUS 4 TABLETS** moet gestaak word indien sistoliese bloeddruk 100 mmHg of laer is. Indien hipotensie voortduur (sistoliese bloeddruk minder as 90 mmHg in 1 uur), moet **CIPLASYL PLUS 4 TABLETS** onttrek word.
- Beenmurgonderdrukking – Verhoogde risiko van agranulositose en neutropenie.
- Diabetes mellitus – Verhoogde risiko van hiperkalemie, sowel as hipoglisemie kan voorkom.
- Hiperkalemie – Perindopriël kan 'n toename in serumkaliumvlakke veroorsaak.
- Renovaskulêre siekte – **CIPLASYL PLUS 4 TABLETS** moet nie by pasiënte met renovaskulêre siekte of vermoedelike renovaskulêre siekte gebruik word nie. By sulke pasiënte mag dit mag dit wel met sorg gebruik word vir erge weerstandige hipertensie. In hierdie geval moet **CIPLASYL PLUS 4 TABLETS** slegs onder toesig van 'n spesialis gebruik word. Bejaardes, pasiënte met perifere vaskulêre siektes of algemene aterosklerose, kan asimptomtiese renovaskulêre siekte hê (sien **DOSERING EN GEBRUIKSAANWYSINGS**).
- Renale arteriestenose, bilateraal of in een nier of nieropplanting – **CIPLASYL PLUS 4 TABLETS** word teenaangedui weens 'n verhoogde risiko van nierfunksiebelemmering, wat 'n toename in bloeddurem- en serumkreatiniënkonsentrasies kan veroorsaak.
- Nierfunksiebelemmering – Verlaagde eliminasië van perindopriël, wat lei tot 'n verhoogde risiko van hiperkalemie. Hierdie pasiënte mag laer doserings benodig. Sien ook **KONTRA-INDIKASIES**: Eerstige nierfunksie-inkortng.
- Anafylaktiede reaksies het by pasiënte wie AOE inhibeerders, insluitend **CIPLASYL PLUS 4 TABLETS**, gebruik gedurende desensitiserende protokols met byvoorbeeld bygif, voorgekom.
- Anafylaktiede reaksies is aangemeld by pasiënte blootgestel aan of hoë-fluks membraandialise of lae-digtheidlipoproteïen-afereze met dektraansulfaatborspise.
- Hipersensitiwiteit/angio-edeem - Indien angio-edeem van die gesig, ekstremitëite, lippe, tong, glottis en/of larinks by pasiënte behandel met **CIPLASYL PLUS 4 TABLETS** waargeneem word, moet behandeling onmiddellik gestaak word. Hierdie pasiënte moet gemonitor word om seker te maak dat hul simptome heeltemal opklaar.
- Angio-edeem geassosieer met laringeale eedeem kan fataal wees. Waar die tong, glottis of larinks betrokke is, is dit waarsynlik dat dit versperging van die lugweg kan veroorsaak en geskikte noodbehandeling moet toegepas word. Dit kan die toediening van epinefrien (adrenalin) en/of die instandhouding van 'n oop lugweg insluit. Die pasiënt moet onder deeglike mediese toesig bly, totdat die simptome heeltemal en blywend opbeklaar het. **Hierdie pasiënte moet nooit weer enige CIPLASYL PLUS 4 TABLETS, enige ander AOE-inhibeerder of angiotensienreseptorkorkeerder ontvang nie.**
- Perindopriël veroorsaak 'n hoër voorkoms van angio-edeem by swart pasiënte as by nie-swart pasiënte.
- Veiligheid en effektiwiteit by kinders is nie bepaal nie.

#### Verwant aan indapamied:

Wanneer lewerfunksie ingekort is, mag indapamied hepatische enkefalopatie veroorsaak, veral in die geval van elektrolietwanbalans. Toediening van **CIPLASYL PLUS 4 TABLETS** moet onmiddellik gestaak word indien dit voorkom. Fotosensitiwiteitsreaksies is aangemeld met indapamied.

### INTERAKSIES:

#### Verwant aan CIPLASYL PLUS 4 TABLETS:

- Litium**  
Sien **KONTRA-INDIKASIES**.
- Anti-diabetiese middels (insulien, hipoglisemiese sulfoonamiede)**  
Die gebruik van AOE-inhibeerders, soos in **CIPLASYL PLUS 4 TABLETS**, mag die hipoglisemiese effek verhoog by diabete wie behandeling met insulien of met hipoglisemiese sulfoonamiede ontvang.
- Baklofeën**  
Potensiering van die antihipertensiewe effek.
- NSAïms bv. aspirien (sistemiese roete), hoë dosis salisilate**  
Akute renale ontoereikendheid by gedehidreerde pasiënte (verlagng van glomerulêre filtrasië). Die pasiënt moet goed gehidreer wees; nierfunksie moet met aanvang van die behandeling gemonitor word.  
Verlagng in die antihipertensiewe effekte van perindopriël. Monitering van bloeddruk moet vermeerder word wanneer enige NSAïm byvoeg of gestaak word 'n pasiënt behandel met **CIPLASYL PLUS 4 TABLETS**.
- Imipramien-tipe antidepressante (trisikliese middels), neuroleptika**  
Verhoogde antihipertensiewe effek en verhoogde risiko van ortostatiese hipotensie (additiewe effek).
- Kortikosteroiede, tetrakosaktied**  
Vermindring van die antihipertensiewe effek (sout- en waterterughouding weens kortikosteroiede).

#### Verwant aan perindopriël:

- Diuretika, alkohol en medikasie wat hipotensie veroorsaak – Die antihipertensiewe effek is additief. Aanpassings in dosering mag nodig wees gedurende gelyktydige gebruik of wanneer die gebruik van een medisyne gestaak word.
- Diuretika (tiasied- of lusdiuretika). Voorafgaande behandeling met hoë dosisse diuretika mag volume-uitputting en 'n risiko van hipotensie veroorsaak, wanneer terapie met **CIPLASYL PLUS 4 TABLETS** geïnisieer word.
- Kaliuumaanvullings of kaliumparende diuretika, soos spironolaktoon, triamtereen of amiloried (sien **KONTRA-INDIKASIES**): Kaliumparende middels moet nie met indapamied gekombineer word nie, behalwe wanneer kaliu\_mkonsentrasies laag is.

#### Verwant aan indapamied:

- Antidistritmiese medisyne, wat *torsades de pointes* produseer; Klas IA antidistritmiese middels (kwinidien, hidrokwinidien, disopiramiëd, amiodaron, sotalol):**  
*Torsades de pointes* (lae kaliu\_mkvlakke is 'n risikofaktor, asook bradikardie en voorafbestaande lang QT interval). Voorkoming van lae kaliu\_mkvlakke en regstelling indien nodig: monitor die QT interval.
- Nie-antidistritmiese middels, wat die QT interval verleng of *torsades de pointes* veroorsaak (eritromisien, halofantrien, pentamidien):**  
*Torsades de pointes* (lae kaliu\_mkvlakke is 'n risiko, asook bradikardie en voorafbestaande lang QT interval).
- Kaliu\_mkverlagende medisyne: amfetorisiën B (IV roete), glukokortikoiede en mineralokortikoiede, tetrakosaktied, stimulant lakseermiddels:**  
Verhoogde risiko van lae kaliu\_mkvlakke (additiewe effek). Monitor kaliu\_mkvlakke en korrigeer indien nodig.
- Kardiaale glikosiede:**  
Lae kaliu\_mkvlakke bevoordeel die toksiese effek van kardiaale glikosiede. Kaliu\_mkvlakke en EKG moet gemonitor word en behandeling heroorweeg word, indien nodig.
- Metformien:**  
Laktiese asidose weens metformien veroorsaak deur moontlike funksionele nierontoereikendheid verbind met diuretika en orale lusdiuretika. Moenie metformien gebruik wanneer plasmakreatiniënvlakke 15 mg/l (135 µmol/l) by mans en 12 mg/l (110 µmol/l) by vrouens versary nie.
- Gejodeerde kontrasmedia:**  
In gevalle van dehidrase veroorsaak deur indapamied, is daar 'n verhoogde risiko van akute renale ontoereikendheid, veral wanneer hoë dosisse geojodeerde kontrasmedia gebruik word. Rehidrasie moet gedoen word voordat die geojodeerde verbinding toegedien word.
- Kalsium (soute):**  
Risiko van verhoogde kalsiumvlakke weens die verminderde uitskeiding van kalsium in die urine.
- Siklosporien:**  
Risiko van verhoogde kreatiniënvlakke met geen verandering in sirkulerende vlakke van siklosporien, selfs wanneer daar geen sout- en wateruitputting is nie.
- Kortikosteroiede, tetrakosaktied (sistemiese roete):**  
Vermindring van antihipertensiewe effek (sout- en waterretensie weens kortikosteroiede).

### SWANGERSKAP EN BORSVOEDING:

**CIPLASYL PLUS 4 TABLETS** word teenaangedui gedurende swangerskap en borsvoeding. Indapamied kan fetale morbiditeit en dood veroorsaak (sien **WAARSKUWINGS**).  
Veiligheid met borsvoeding is nie bepaal nie.

**CIPLASYL PLUS 4 TABLETS** beweeg deur die plasenta en dit kan aanvaar word om versteurings in fetale bloeddruk reguleringsmeganismes te veroorsaak. Oligohidramnios (min amniovloeistof), sowel as hipotensie, oligurie en anurie by pasgeborenes is aangemeld na toediening van **CIPLASYL PLUS 4 TABLETS** in die tweede en derde trimesters. Gevalle van foutiewe skedel-ossifikasie is waargeneem. Prematuriteit en lae geboortemassa kan voorkom. Die gebruik van **CIPLASYL PLUS 4 TABLETS** gedurende die eerste trimester van swangerskap is daarby ook geassosieer met 'n verhoogde risiko van geboortedefekte, veral van die kardiovaskulêre en die sentrale senuweestelsel (sien **KONTRA-INDIKASIES EN WAARSKUWINGS**).

### DOSIS EN GEBRUIKSAANWYSINGS:

Die aanbevole dosis is een tablet per dag as 'n enkeldosis, verkieslik in die oggend geneem, voor 'n maaltyd. Hierdie dosis regimen hang af van die individuele behoeftes van die pasiënt en is volgens die diskresie van die mediese dokter.

#### Bejaardes

Dit word aanbeveel dat die behandeling begin word met slegs een van die aktiewe bestanddele.

#### Pasiënte met nierversaking

In gevalle van ernstige nierversaking (kreatinienupruiming minder as 30 ml/min), word behandeling teenaangedui. By pasiënte met 'n kreatinienupruiming groter as of gelyk aan 30 ml/min en minder as 60 ml/min, word aanbeveel dat behandeling met net een van die aktiewe bestanddele begin word. Dit is nie nodig om die dosis te verander wanneer kreatinienupruiming meer as 60 ml/min is nie.

### NEWE-EFFEKTE EN SPESIALE VOORSORGMATREËLS:

**Nowe-effekte:**  
**Bloed- en limfstelselversteurings:**  
*Minder dikwels:* Neutropenie, agranulositose, verlagng in hemoglobien en hematokriet, beenmurgonderdrukking, anemie, trombotisopenie, hemolitiese anemie, granulosisopenie, leukopenie, aplastiese anemie.

### Immunstelselversteurings:

*Minder dikwels:* Hipersensitiwiteit/angio-edeem reaksies: angio-edeem van die gesig, wat noodlottig kan wees, ekstremitëite, lippe, tong, glottis en/of

larinks en intestinale angio-edeem. Moontlike verergering van voorafbestaende akute sistemiese lupus eritematose. Toksiese epidemale nekrolise, Stevens-Johnsonsdroom en eritemateuse multiforme, hipersensitiwiteitsreaksies (hoofsaaklik dermatologies) by persone met 'n geneigtheid tot allergiese en asmaatiese reaksies, purpura, gevalle van fotosensitiwiteitsreaksies is aangemeld.

#### **Metabolisme en voedingsversteurings:**

*Minder dikwels:* Hiperkalemie, hiponatremie, hipokalemie.  
*Frekwensie onbekend:* Verhogings in uriensuur-, bloeddurem- en in bloedglukosevlakke, verhoging in serumkreatinin.

#### **Senuweestelselversteurings:**

*Minder dikwels:* Hoofpyn.  
*Minder dikwels:* Duiseligheid, uitputting, astenie, gemoedsveranderings, parestesie, slaapversteurings.  
*Frekwensie onbekend:* Verstandelike verwarring, vertigo, geel visie.

#### **Kardiale versteurings:**

*Minder dikwels:* Ortostatiese effekte (insluitend hipotensie), borskaspyn.  
*Frekwensie onbekend:* Miokardiale infarksie, serebrovaskulêre insident, palpitasies, tagikardie.

#### **Respiratoriese, torakale en mediastinale versteurings:**

*Dikwels:* Droë hoës.  
*Frekwensie onbekend:* Brongospasma, rinitis en sinusitis.

#### **Gastro-intestinale versteurings:**

*Dikwels:* Hardlywigheid, droë mond, naarheid, epigastriese pyn, anoreksie (aptyverlies), abdominale pyn, smaakversteurings.  
*Minder dikwels:* Diarree, pankreatitis, slegte spysvertering.  
*Frekwensie onbekend:* Braking, stomatitis.

#### **Hepatobiliêre versteurings:**

*Minder dikwels:* Hepatiese enkefalopatie.  
*Frekwensie onbekend:* Hepatitis (hepatosellulêr of cholestasies), toenames in lewerensiemie, toenames in serumbilirubien.

#### **Vel- en subkutane weefselversteurings:**

*Dikwels:* Uitslag, pruritus, makulopapulêre uitbarstings.  
*Minder dikwels:* Urtikarie, diaforese, alopesie, psoriasis, erge velversteurings insluitend pemfigus.

#### **Muskuloskeletale, bindweefsel- en skeletbeenversteurings:**

*Minder dikwels:* Spierkrampe.

#### **Renale en urinêre versteurings:**

*Minder dikwels:* Renale ontoereikendheid, akute nierversaking.  
*Frekwensie onbekend:* Uremie, oligurie, anurie, nierdiefunksie, impotensie, proteïenurie.

#### **Algemene versteurings:**

*Minder dikwels:* 'n Simptoombleksels is aangemeld wat die volgende mag insluit: koors, vaskulitis, mialgie, artritis/artralgie, 'n positiewe antinukleêre teenliggame (ANA), verhoogde eritrosiedimentasiestempo, eosinofilie en leukositose, sweet.

#### **Spesiale voorsorgmaatreëls:**

**CIPLASYL PLUS 4 TABLETS** moet versigtig gebruik word onder die volgende omstandighede:

- versteurings van elektrolietbalans, diabetes, jig, hipotensie of streng natriumvrye diëte,
- hart- of nierversaking, aterosklerose (arterievernoung), renaal-arteriestenose (vernoung),
- bejaardes, chirurgie.

Die behandeling kan deur middel van bloeddtoese gemonitor word. Die normale mediese praktyk sluit periodiese toetsing vir kreatinin en kalium in. 'n Droë hoës kan voorkom. In sulke gevalle is mediese advies nodig om te bepaal of met die behandeling voortgegaan moet word.

Angioneurotiese edeem van die gesig, ekstremitëite, lippe, tong en glottis of larinks is aangemeld met AOE-inhibeerders. In sulke gevalle, moet **CIPLASYL PLUS 4 TABLETS** gestaak word en toepaslike mediese maatreëls onmiddellik getref word (sien **WAARSKUWINGS**).

#### **Verwant aan CIPLASYL PLUS 4 TABLETS:**

##### *Nierontoereikendheid:*

In gevalle van ernstige nierontoereikendheid (kreatinienupruiming < 30 ml/min), word behandeling teenaangedui. By sekere hipersensitiewe pasiënte sonder voorafbestaende opmerkbare nierletslas en vir wie renale bloeddtoese funksionele nierontoereikendheid aangedui het, moet behandeling gestaak en moontlik hervat word met slegs een aktiewe bestanddeel. By hierdie pasiënte sal die gewone mediese opvolg gereële monitering van plasma kaliu\_mkvlakke en kreatinin insluit, na twee weke van behandeling en dan elke twee maande gedurende die terapeutiese stabiele periode. Nierversaking is hoofsaaklik by pasiënte met ernstige hartversaking of onderliggende nierversaking aangemeld, insluitend renaalarteriestenose.

##### *Hipotensie en water- en elektrolietuitputting:*

Daar is 'n risiko van skielike hipotensie in die teenwoordigheid van voorafbestaende natriumuitputting (veral by individue met renaalarteriestenose). Sistematiese toetsie moet gevolglik gedoen word vir kliniese tekens van water- en elektrolietuitputting, wat mag voorkom met 'n tussentydse episode van diarree of braking. Gereëde monitering van plasma elektroliete moet by sulke pasiënte gedoen word. Beduidende hipotensie mag die implementering van 'n intravenese infusie van isotoniese soutoplossing vereis. Verbygaande hipotensie is nie 'n kontra-indikasie vir die voortsetting van behandeling na. Na herinstelling van 'n bevredigende bloedvolume en bloeddruk, kan behandeling weer begin word met slegs een van die aktiewe bestanddele.

##### *Kaliu\_mkvlakke:*

Die kombinasie van perindopriël en indapamied soos in **CIPLASYL PLUS 4 TABLETS**, verhoed nie die aanvang van hipokalemie nie, veral by diabetiese pasiënte of by pasiënte met nierversaking. Gereëde monitering van plasmakaliu\_mkvlakke moet gedoen word.

#### **Verwant aan perindopriël:**

##### *Hoës:*

'n Droë hoës is aangemeld met die gebruik van AOE-inhibeerders soos **CIPLASYL PLUS 4 TABLETS**. Dit word gekarakteriseer deurdat dit aanhoudend is en dan verdwyn wanneer behandeling onttrek word. 'n Latrogeniese etiologie moet in die geval van hierdie simptoomb oorweeg word. Indien steeds verkies word om 'n AOE-inhibeerder soos **CIPLASYL PLUS 4 TABLETS** voor te skryf, kan oorweeg word om met die behandeling voort te gaan.

##### *Kinders:*

Die effektiwiteit en veiligheid van perindopriël, alleen of in kombinasie, is nie bepaal nie.

##### *Risiko van arteriële hipertensie en/of nierontoereikendheid (in gevalle van kardiaale ontoereikendheid, water- en elektrolietuitputting, ens.):*

Blokkering van die renien-angiotensien-aldosteronstelsiem met 'n AOE-inhibeerder mag, veral teen die tyd van die eerste toediening en gedurende die eerste twee weke van behandeling, 'n skielike daling in bloeddruk en/of toename in plasmavlakke van kreatinin veroorsaak, wat funksionele renale ontoereikendheid aandui. Dit kan soms ook in aanvang wees, alhoewel skaars, en met 'n veranderlike tyd tot aanvang. In sulke gevalle, moet die behandeling dan geïnisieer word met slegs een van die bestanddele, en progressief verhoog word. Beduidende hipotensie mag die implementering van 'n intravenese infusie van isotoniese soutoplossing vereis. Verbygaande hipotensie is nie 'n kontra-indikasie vir die voortsetting van behandeling na. Na herinstelling van 'n bevredigende bloedvolume en bloeddruk, kan behandeling weer begin word met slegs een van die aktiewe bestanddele.

##### *Bejaardes:*

Nierfunksie en kaliu\_mkvlakke moet voor aanvang van die behandeling getoets word. Die aanvanklike dosis word daaropvolgend aangepas in ooreenstemming met die bloeddrukrespons, veral in gevalle van water- en elektrolietuitputting, sodat skielike aanvang van hipotensie vermy word.

##### *Pasiënte met gedagnoseerde aterosklerose:*

Die risiko van hipertensie bestaan by alle pasiënte, maar spesiale sorg moet geneem word by pasiënte met iskemiese hartsiekte of serebrale sirkulatoriese ontoereikendheid, met behandeling wat begin word met slegs een van die bestanddele.

##### *Renovaskulêre hipertensie:*

Die behandeling van renovaskulêre hipertensie is hervaskularisasië. AOE-inhibeerders kan nogtans voordelig wees by pasiënte wie presenterer met renovaskulêre hipertensie, wie wag vir korrektiewe chirurgie of wanneer sodanige chirurgie nie moontlik is nie. Behandeling moet begin word in 'n hospitaalopset met slegs een van die bestanddele en nierfunksie en kaliu\_mkvlakke moet gemonitor word, aangesien sommige pasiënte funksionele renale ontoereikendheid ontwikkel het, wat omgekeer het toe behandeling gestaak is.

##### *Ander polipaties wat risiko het:*

By pasiënte met ernstige kardiaale ontoereikendheid (graad IV) of by pasiënte met insulienafhanklike diabetes mellitus (spontane geneigtheid vir verhoogde kaliu\_mkvlakke van kaliu\_mk), moet behandeling onder mediese toesig met slegs een van die bestanddele begin word. Behandeling met beta-blokkers by hipertensiewe pasiënte met koronêre ontoereikendheid moet nie gestaak word nie; die AOE-inhibeerder moet by die blokkorer betoë word.

##### *Anemie:*

Anemie is waargeneem by pasiënte wie 'n nieroorplanting gehad het of wie dialise ondergaan het. Die verlagng in hemoglobiënvlakke is duideliker indien aanvanklike waardes hoog was. Hierdie verlagng is effens, kom voor binne 1 tot 6 maande en bly dan stabiel. Dit is omkeerbaar wanneer behandeling gestaak is. Behandeling kan voortgesit word met gereëde hematologiese toetsing.

##### *Chirurgie:*