

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 2 MG/0,625 MG TEVA
PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 4 MG/1,25 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 2 januari 2025

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Perindopril tert-butylamine/Indapamide 2 mg/0,625 mg Teva, tabletten
Perindopril tert-butylamine/Indapamide 4 mg/1,25 mg Teva, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Perindopril tert-butylamine/Indapamide 2 mg/0,625 mg Teva

Elke tablet bevat 1,669 mg perindopril overeenkomend met 2 mg perindopril tert-butylamine en 0,625mg indapamide.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 60,95 mg lactose.

Perindopril tert-butylamine/Indapamide 4 mg/1,25 mg Teva

Elke tablet bevat 3,338 mg perindopril overeenkomend met 4 mg perindopril tert-butylamine en 1,25mg indapamide.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 58,456 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Perindopril tert-butylamine/Indapamide 2 mg/0,625 mg Teva

Witte staafvormige tabletten met een breukstreep aan beide zijden, de inscriptie "L" aan beide zijden van de breukstreep en een blanco achterzijde.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses.

Perindopril tert-butylamine/Indapamide 4 mg/1,25 mg Teva

Witte staafvormige tabletten met een breukstreep aan beide zijden, de inscriptie "H" aan beide zijden van de breukstreep en een blanco achterzijde.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 2 MG/0,625 MG TEVA
PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 4 MG/1,25 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 2 januari 2025

Bladzijde : 2

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Perindopril tert-butylamine/Indapamide 2 mg/0,625 mg Teva

Essentiële hypertensie.

Perindopril tert-butylamine/Indapamide 4 mg/1,25 mg Teva

Behandeling van essentiële hypertensie; Perindopril tert-butylamine/Indapamide 4 mg/1,25 mg Teva is geïndiceerd bij patiënten waarbij de bloeddruk niet goed te reguleren is met perindopril alleen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Perindopril tert-butylamine/Indapamide 2 mg/0,625 mg Teva

De gebruikelijke dosering is één tablet Perindopril tert-butylamine/Indapamide 2 mg/0,625 mg Teva per dag als eenmalige dosis, bij voorkeur 's morgens en voor de maaltijd in te nemen. Als de bloeddruk na een maand niet genormaliseerd is kan de dosering verdubbeld worden.

Perindopril tert-butylamine/Indapamide 4 mg/1,25 mg Teva

De gebruikelijke dosering is één tablet Perindopril tert-butylamine/Indapamide 4 mg/1,25 mg Teva per dag als eenmalige dosis, bij voorkeur 's morgens en voor de maaltijd in te nemen.

Indien mogelijk wordt een individuele dosisinstelling met de componenten aanbevolen. Indien klinisch geïndiceerd kan overwogen worden rechtstreeks over te gaan van monotherapie op Perindopril tert-butylamine/Indapamide 4 mg/1,25 mg Teva.

Speciale populaties

Ouderen (zie rubriek 4.4)

De behandeling dient te beginnen met de normale dosering van één Perindopril tert-butylamine/Indapamide Teva tablet per dag.

Nierfunctiestoornis (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) dient de dosis maximaal één Perindopril tert-butylamine/Indapamide 2 mg/0,625 mg Teva 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 dient regelmatige controle van creatinine en kalium te omvatten.

Leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2)

Bij een ernstige leverfunctiestoornis is de behandeling gecontra-indiceerd.

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 2 MG/0,625 MG TEVA
PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 4 MG/1,25 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 2 januari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 3

Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing vereist.

Kinderen en adolescenten (jonger dan 18 jaar)

De veiligheid en werkzaamheid van Perindopril tert-butylamine/Indapamide Teva bij kinderen en adolescenten is nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Perindopril tert-butylamine/Indapamide Teva dient niet gebruikt te worden door kinderen en adolescenten.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

4.3 Contra-indicaties

Met betrekking tot perindopril

- overgevoeligheid voor perindopril of voor andere ACE-remmers
- een voorgeschiedenis van angio-oedeem (Quincke-oedeem) na eerdere behandeling met een ACE-remmers (zie rubriek 4.4)
- erfelijk/idiopatisch angio-oedeem
- tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6)
- gelijktijdig gebruik van Perindopril tert-butylamine/Indapamide Teva met aliskiren-bevattende geneesmiddelen bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1)
- gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met perindopril mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie ook rubriek 4.4 en 4.5)
- extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken (zie rubriek 4.5)
- aanzienlijke bilaterale arteria renalis stenose of stenose van de arterie naar één enkele functionerende nier (zie rubriek 4.4).

Met betrekking tot indapamide

- overgevoeligheid voor indapamide of andere sulfonamiden
- ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min)
- hepatische encefalopathie
- ernstige leverfunctiestoornissen
- hypokaliëmie

Met betrekking tot Perindopril tert-butylamine/Indapamide Teva

- overgevoeligheid voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen

Omdat er onvoldoende therapeutische ervaring is dient Perindopril tert-butylamine/Indapamide Teva niet te worden gebruikt bij:

- dialysepatiënten
- patiënten met onbehandeld gedecompenseerd hartfalen

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 2 MG/0,625 MG TEVA
PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 4 MG/1,25 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 2 januari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 4

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere waarschuwingen

Vaak voorkomend bij perindopril en indapamide

Voor de laag gedoseerde combinatie perindopril en indapamide is geen significante vermindering van schadelijke reacties op geneesmiddelen aangetoond in vergelijking met de laagst goedgekeurde doseringen van de afzonderlijke monocomponenten met uitzondering van hypokaliëmie (zie rubriek 4.8). Een verhoogde frequentie van idiosyncratische reacties kan niet worden uitgesloten als de patiënt gelijktijdig wordt blootgesteld aan twee antihypertensiva die nieuw voor hem zijn. Om dit risico zoveel mogelijk te verkleinen, dient de patiënt zorgvuldig te worden gecontroleerd.

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 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 supervisie 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/thrombocytopenie/anemie

Neutropenie/agranulocytose, thrombocytopenie en anemie zijn gemeld bij patiënten die ACE-remmers hebben gebruikt. Bij patiënten met een normale nierfunctie zonder andere complicaties komt neutropenie zelden voor. Perindopril moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een collageenziekte, bij behandeling met immunosuppressivum, bij behandeling met allopurinol of procaïnamide, of een combinatie van deze gecompliceerde factoren, met name als er sprake is van een reeds bestaande verslechterde nierfunctie.

Sommige van deze patiënten kregen ernstige infecties welke soms niet reageerden op een intensieve antibioticumkuur. Als perindopril bij dergelijke patiënten gebruikt wordt, wordt geadviseerd om een

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 2 MG/0,625 MG TEVA
PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 4 MG/1,25 MG TEVA
tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 2 januari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 5

periodieke controle van het aantal witte bloedcellen uit te voeren en aan de patiënten moet opgedragen worden om ieder teken van infectie te melden (bijv. pijnlijke keel, koorts) (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Renovasculaire hypertensie

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

Hypersensitiviteit/angio-oedeem:

Een enkele keer is angio-oedeem van het gezicht, ledematen, lippen, tong, glottis en/of larynx gemeld bij patiënten die werden behandeld met ACE-remmers, inclusief perindopril (zie rubriek 4.8). Dit kan gebeuren op elk moment gedurende de behandeling. In dergelijke gevallen moet de behandeling met perindopril onmiddellijk worden gestaakt en moet de patiënt nauwgezet gecontroleerd worden om ervan verzekerd te zijn dat de symptomen geheel verdwenen zijn voordat de patiënt ontslagen wordt. In het geval van zwellingen die alleen voorkomen op het gezicht en de lippen, dan verdwijnt dit normaal gesproken weer zonder behandeling, alhoewel antihistaminica geholpen hebben bij het verdwijnen van de klachten.

Angio- oedeem in combinatie met larynxoedeem kan fataal zijn. Wanneer het de tong, glottis of larynx betreft en er kans is op luchtwegobstructie dan moet er onmiddellijk een behandeling worden ondergaan, zoals een subcutane epinefrine oplossing van 1:1000 (0,3 ml – 0,5 ml) en/of maatregelen zodat de patiënt weer lucht krijgt.

Patiënten met een donkere huidskleur die ACE-remmers voorgeschreven hebben gekregen hebben een grotere kans op het krijgen van angio-oedeem dan blanke patiënten.

Patiënten met een angio-oedeem in de voorgeschiedenis die niet gerelateerd is aan ACE-remmers hebben een grotere kans op het krijgen van angio-oedeem na toediening van een ACE-remmer (zie rubriek 4.3).

Oedeem in de ingewanden werd zelden gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met een ACE-remmer. Deze patiënten hebben last van buikpijn (met of zonder misselijkheid en overgeven); in sommige gevallen was er niet eerder sprake van angio-oedeem in het gezicht en was het C-1 esterase niveau normaal. Een diagnose van angio-oedeem was gesteld d.m.v. procedures, inclusief een CT-scan van de ingewanden of echo of tijdens een operatie en de klachten verdwenen na het stoppen van de ACE-remmer. Ingewandenoedeem moet opgenomen worden in de differentiaal diagnose van patiënten die ACE-remmers gebruiken en die buikpijn hebben.

De combinatie van perindopril met sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege een verhoogd risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.3). Sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na 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

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 2 MG/0,625 MG TEVA
PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 4 MG/1,25 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 2 januari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 6

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 een verhoogd risico geven op angio-oedeem (bijv. zwelling van de luchtwegen of de tong, met of zonder ademhalingsproblemen) (zie rubriek 4.5). Voorzichtigheid is geboden bij het starten van een behandeling met racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en gliptinen (bijv. linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) bij een patiënt die een ACE-remmer gebruikt.

Anafylactische reacties tijdens desensibilisatie

Er zijn geïsoleerde meldingen van patiënten die bij gebruik van ACE-remmers en een gelijktijdige desensibilisatiebehandeling met antidotum tegen Hymenoptera (bijen, wespen) aanhoudende levensbedreigende anafylactische reacties doormaakten. ACE-remmers dienen met voorzichtigheid gebruikt te worden bij allergische patiënten die een desensibilisatiebehandeling ondergaan. ACE-remmers dienen vermeden te worden bij patiënten die immunotherapie met antigif ondergaan. Maar deze reacties kunnen voorkomen worden door tijdelijke stopzetting, minstens 24 uur van tevoren, van de ACE-remmer behandeling bij patiënten die zowel ACE-remmer behandeling als desensibilisatiebehandeling nodig hebben.

Anafylactische reacties tijdens LDL-afereze

Soms ervaren patiënten die ACE-remmers gebruikten tijdens low density lipoproteïne (LDL) afereze met dextran sulfaat levensbedreigende anafylactische reacties. Deze reacties werden vermeden door tijdelijke onthouding van ACE-remmers voorafgaand aan iedere afereze.

Hemodialyse patiënten

Anafylactische reacties zijn gemeld bij patiënten met een dialyse met high-flux membranen (bijv. AN69®) en gelijktijdige behandeling met een ACE-remmer. In deze gevallen moet in overweging genomen worden om een ander type van membraamdialyse of een andere klasse antihypertensie middel te kiezen.

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

Therapie met ACE-remmers moet niet gestart worden tijdens zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een andere anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de ACE-remmer therapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig begonnen worden met een alternatieve therapie (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 2 MG/0,625 MG TEVA
PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 4 MG/1,25 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 2 januari 2025

Bladzijde : 7

Met betrekking tot indapamide

Hepatische encefalopathie

Bij leverfunctiestoornissen kunnen thiaziden en verwante diuretica, met name in geval van verstoorde elektrolytenbalans, hepatische encefalopathie veroorzaken, die zich verder kan ontwikkelen tot hepatisch coma. Als dat gebeurt moet de toediening van het diureticum onmiddellijk worden gestaakt.

Fotosensibiliteit

Gevallen van fotosensibiliteitsreacties zijn gemeld bij thiazides en aanverwante thiazide diuretica (zie 4.8). Als er fotosensibiliteitsreacties optreden tijdens de behandeling is het aan te raden om te stoppen met de behandeling. Als het noodzakelijk geacht wordt om het diureticum opnieuw toe te dienen, dan is het aan te raden de aan de zon of aan kunstmatige UVA-straling blootgestelde delen te beschermen.

Voorzorgen bij gebruik

Vaak voorkomend bij perindopril en indapamide

Nierinsufficiëntie

Bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) is de behandeling gecontraïndiceerd. Bij bepaalde hypertensiepatiënten zonder bestaande duidelijke nierlaesies, bij wie functionele nierinsufficiëntie wordt geconstateerd op basis van nier en bloedtesten, dient de behandeling gestaakt te worden en kan de behandeling met een lagere dosis worden hervat, of met slechts één van de werkzame bestanddelen.

Bij deze patiënten dienen als normale medische routine de creatinine- en kaliumwaarden regelmatig te worden gecontroleerd, twee weken na 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 onderliggende nierziekte, bijvoorbeeld nierarteriestenose.

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

Hypotensie en water en zoutdepletie

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 zoutdepletie; dit kan zich voordoen na onregelmatig optreden van diarree of braken. Bij dergelijke patiënten moeten de plasma-elektrolyten regelmatig worden gecontroleerd. Bij ernstige hypotensie kan het nodig zijn een intraveneus infuus met een isotone fysiologische zoutoplossing te geven.

Bij hypotensie van voorbijgaande aard is voortzetting van de behandeling niet gecontraïndiceerd. Nadat bloedvolume en bloeddruk weer op een aanvaardbaar niveau zijn gebracht kan de behandeling worden hervat met een lagere dosis, of met slechts een van de werkzame bestanddelen.

Kaliumspiegels

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 2 MG/0,625 MG TEVA
PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 4 MG/1,25 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 2 januari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 8

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.

Met betrekking tot perindopril

Hoest

Een droge hoest is beschreven bij het gebruik van ACE-remmers. Kenmerkend voor deze hoest is de hardnekkigheid, en het verdwijnen na staken van de behandeling. Er moet met een iatrogene etiologie rekening worden gehouden als deze klacht zich voordoet. Als het gebruik van een ACE-remmer absoluut noodzakelijk wordt geacht moet men overwegen de behandeling voort te zetten.

Pediatrische populatie

Werkzaamheid en tolerantie van perindopril bij kinderen en adolescenten, afzonderlijk of in combinaties, zijn niet onderzocht.

Kans op arteriële hypotensie en/of nierinsufficiëntie (in geval van hartinsufficiëntie, water- en zoutdepletie, etc.....)

Soms werd een aanzienlijke stimulatie van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem waargenomen, vooral tijdens sterke depletie van water en zouten (streng natriumvrij dieet of langdurige behandeling met diuretica) bij patiënten die aanvankelijk een lage bloeddruk hadden, patiënten met nierarteriestenose, congestief hartfalen of cirrose met oedeem en ascites.

Wanneer dit systeem door een ACE-remmer wordt geblokkeerd, kan zich vooral na inname van de eerste dosis en tijdens de eerste twee weken van de behandeling een plotselinge bloeddrukdaling voordoen en/of kunnen de plasmacreatininespiegels stijgen als gevolg van een functionele nierinsufficiëntie. Deze treedt soms acuut op, hoewel dit echter zelden voorkomt, en de tijd tot manifestatie sterk varieert. In dergelijke gevallen moet de behandeling met een lagere dosis worden begonnen en langzaam worden opgebouwd.

Ouderen

De nierfunctie en de kaliumspiegel dient voor aanvang van de behandeling gecontroleerd te worden. Vervolgens wordt de aanvangsdosis aangepast aan de respons van de bloeddruk, vooral in geval van water- en zoutdepletie, om plotselinge hypotensie te voorkomen.

Atherosclerose

Bij alle patiënten bestaat een risico op hypotensie, maar men moet bijzonder voorzichtig zijn bij patiënten met een ischemische hartziekte of een slechte hersendoorbloeding. De behandeling moet in dergelijke gevallen met een lage dosis worden gestart.

Renovasculaire hypertensie

Renovasculaire hypertensie moet worden behandeld met revascularisatie. Niettemin kunnen ACE-remmers een gunstig effect hebben bij patiënten met renovasculaire hypertensie die op een corrigerende chirurgische ingreep moeten wachten, of bij wie een dergelijke ingreep niet mogelijk is.

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 2 MG/0,625 MG TEVA
PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 4 MG/1,25 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 2 januari 2025

Bladzijde : 9

Als Perindopril tert-butylamine/Indapamine Teva wordt voorgeschreven aan patiënten waarbij stenose van de arteria renalis bekend is of sterk vermoed wordt, dan dient de behandeling te worden gestart tijdens een ziekenhuisopname met een lage dosering, en moeten nierfunctie en kaliumspiegels regelmatig worden gecontroleerd. Enkele patiënten hebben namelijk nierinsufficiëntie ontwikkeld die reversibel bleek nadat de behandeling was gestaakt.

Hartfalen/ernstige hartinsufficiëntie

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

Diabetespatiënten

Bij patiënten met insulineafhankelijke diabetes mellitus (spontane neiging tot verhoogde kaliumspiegels) moet de behandeling onder medisch toezicht worden begonnen met een lagere aanvangsdosering. De bloedglucose spiegel moet goed in de gaten gehouden worden bij diabetespatiënten die eerder behandeld zijn met orale antidiabetica of insuline met name gedurende de eerste maand van de behandeling met een ACE-remmer (zie rubriek 4.5).

Etnische verschillen

Evenals andere ACE-remmers, is perindopril blijkbaar minder effectief in het verlagen van de bloeddruk bij donkergekleurde patiënten dan bij blanke mensen, mogelijk omdat er een hogere prevalentie van lage renine status aan de orde is bij de donkergekleurde hypertensieve populatie.

Chirurgische ingrepen/anesthesie

ACE-remmers kunnen hypotensie teweeg brengen tijdens anesthesie, vooral wanneer het gebruikte anestheticum ook een hypotensief effect heeft.

Daarom wordt aangeraden om, indien mogelijk, de behandeling met een langwerkende ACE-remmer zoals perindopril een dag voor de ingreep te stoppen.

Aortastenose of mitraalklepstenose/hypertrofe cardiomyopathie

Voorzichtigheid met ACE-remmers is geboden bij patiënten met een obstructie in de bloedafvoer uit de linkerventrikel.

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 krijgen 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

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 2 MG/0,625 MG TEVA
PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 4 MG/1,25 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 2 januari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 10

Bij sommige patiënten is een verhoging van het kaliumgehalte in het bloed geconstateerd tijdens de behandeling 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 voor de ontwikkeling van hyperkaliëmie omvatten nierinsufficiëntie, verslechtering van de nierfunctie, leeftijd (> 70 jaar), diabetes mellitus, tussenkomende gebeurtenissen, in het bijzonder dehydratie, acuut hartfalen en metabole acidose en gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, eplerenon, triamteren, amiloride...), kaliumsupplementen of kaliumhoudende zoutvervangers gebruiken, of bij patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken die geassocieerd worden met verhoging van serumkaliumspiegels (bijv. heparines, co-trimoxazol, 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 kaliumhoudende zoutvervangers kan leiden tot een significante verhoging van het serumkaliumspiegel met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Hyperkaliëmie kan ernstige, soms dodelijke arritmie veroorzaken. Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers dienen met voorzichtigheid toegepast te worden bij patiënten die ACE-remmers gebruiken, waarbij de serumkaliumspiegels en de nierfunctie gemonitord moeten worden. Als gelijktijdig gebruik van de bovengenoemde middelen noodzakelijk is, dan moeten deze middelen met voorzichtigheid gebruikt worden en moet er een regelmatige controle van het kaliumgehalte in het bloed plaatsvinden (zie rubriek 4.5).

Met betrekking tot indapamide

Water- en zoutbalans

Natriumspiegel

Deze parameter moet vóór het begin van de behandeling worden bepaald en vervolgens regelmatig worden gecontroleerd. De daling van het natriumgehalte kan aanvankelijk symptomeloos zijn en moet daarom regelmatig worden gecontroleerd. Bij oudere patiënten en patiënten met levercirrose moet vaker worden gecontroleerd (zie rubriek 4.8 en 4.9). Alle behandelingen met 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.

Kaliumspiegel

Kaliumdepletie met hypokaliëmie is een belangrijk risico bij het gebruik van thiaziden en verwante diuretica. Hypokaliëmie kan spierstoornissen veroorzaken. Er zijn gevallen van rhabdomyolyse gemeld, met name in verband met ernstige hypokaliëmie. Het risico op het ontstaan van hypokaliëmie (<3,4 mmol/l) moet worden voorkomen bij bepaalde hoge risicogroepen zoals 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.

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 2 MG/0,625 MG TEVA
PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 4 MG/1,25 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 2 januari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 11

Hypokaliëmie verhoogt in deze gevallen de cardiotoxiciteit van hartglycosiden en de kans op ritmestoornissen.

Ook mensen met een verlengd QT-interval lopen risico, ongeacht de aard 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 de plasma kaliumspiegels moet worden gedaan gedurende de eerste week na de start van de behandeling. Eventueel te lage kaliumspiegels moeten worden gecorrigeerd. Hypokaliëmie die verband blijkt te houden met lage serummagnesiumconcentratie kan refractair zijn voor behandeling, tenzij het serummagnesium wordt gecorrigeerd.

Calciumspiegel

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

Plasmamagnesium

Thiazide- en verwante diuretica, waaronder indapamide, verhogen de urinaire excretie van magnesium, 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 verhoogde urinezuurspiegels 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 < 25 mg/l, ofwel 220 µmol/l bij volwassenen).

Bij oudere mensen moet rekening worden gehouden met leeftijd, lichaamsgewicht en geslacht, bijvoorbeeld volgens de formule van Cockcroft:

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

waarbij de leeftijd in jaren wordt uitgedrukt

het lichaamsgewicht in kg

het creatinine in µmol/l.

Deze formule geldt voor oudere mannen; voor vrouwen wordt gecorrigeerd door de uitkomst met 0,85 te vermenigvuldigen.

Hypovolemie, gevolge van het eerste vocht- en natriumverlies aan het begin van een behandeling met een diureticum, veroorzaakt vermindering van de glomerulaire filtratie. Hierdoor kunnen de ureum- en creatininespiegels in het bloed stijgen. Deze vorm van nierinsufficiëntie is tijdelijk en bij mensen met een

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 2 MG/0,625 MG TEVA
PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 4 MG/1,25 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 2 januari 2025

Bladzijde : 12

normale nierfunctie niet van belang, maar een bestaande nierinsufficiëntie kan er echter door verslechteren.

Choroïdale effusie, acute myopie en secundair nauwe-kamerhoekglaucoom

Sulfonamide of sulfonamidederivaten kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, voorbijgaande myopie en acuut nauwe kamerhoekglaucoom. Symptomen omvatten acute aanval van afgenomen visuele scherpheid of oculaire pijn, meestal optredend binnen uren tot weken na de start van de inname van perindopril tert-butylamine/indapamide. Onbehandeld acuut afgesloten kamerhoekglaucoom kan tot permanent verlies van het gezichtsvermogen leiden. De primaire behandeling is het zo snel mogelijk staken van de behandeling met perindopril tert-butylamine/indapamide. Overwogen dient te worden of snelle medische of chirurgische behandeling nodig is als de intra-oculaire druk niet onder controle is. Een van de risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut afgesloten kamerhoekglaucoom kan zijn een voorgeschiedenis van sulfonamide- of penicilline-allergie.

Hulpstof(fen)

Lactose

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vaak voorkomend bij perindopril en indapamide

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

- **Lithium:** er zijn reversibele verhogingen van de serumlithiumconcentraties en toxiciteit gemeld bij gelijktijdige toediening van lithium en ACE-remmers. Het gebruik van perindopril 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(NSAID's) (waaronder acetylsalicylzuur \geq 3 g/dag):** wanneer ACE-remmers afzonderlijk worden voorgeschreven met niet-steroïdaal anti-inflammatoire geneesmiddelen (bijvoorbeeld acetylsalicylzuur in ontstekingsremmende doseringen, COX-2 remmers en niet-selectieve NSAID's) kan het antihypertensieve effect verminderen. Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en NSAID's kan leiden tot een verhoogd risico op het verslechteren van de nierfunctie en een verhoging van de serumkaliumspiegels, in het bijzonder bij patiënten met een voorgeschiedenis van nierfalen. Deze combinatie dient met voorzichtigheid te worden voorgeschreven, vooral bij oudere patiënten. Deze patiënten dienen nauwkeurig gehydrateerd te worden en overwogen dient te worden om deze patiënten na het starten van de gelijktijdige therapie, en daarna periodiek, te controleren.

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 2 MG/0,625 MG TEVA
PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 4 MG/1,25 MG TEVA
tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 2 januari 2025

Bladzijde : 13

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

Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen

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

Geneesmiddelen die hyperkaliëmie induceren

- Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met perindopril worden behandeld. Sommige geneesmiddelen of therapeutische klassen kunnen het optreden van hyperkaliëmie doen toenemen: aliskiren, kaliumzouten, kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamteren 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 een combinatie van perindopril en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is, moeten deze middelen met voorzichtigheid gebruikt worden en met regelmatige controle van de serumkaliumspiegel.

Gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

- **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

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 2 MG/0,625 MG TEVA
PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 4 MG/1,25 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 2 januari 2025

Bladzijde : 14

noodzakelijk is, moet het gebruik van een ander type dialysemembraan of een andere klasse van antihypertensiva worden overwogen.

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

- **Aliskiren:** bij patiënten zonder diabetes of nierinsufficiëntie, risico op hyperkaliëmie, vermindering van de nierfunctie en toename van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit (zie rubriek 4.4).
- **Gelijktijdige behandeling met een ACE-remmer en angiotensinereceptorblokker:** er is in de literatuur beschreven dat gelijktijdige behandeling met een ACE-remmer en een angiotensinereceptorblokker 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-angiotensine-aldosteronsysteem werkt. Dubbele blokkade (bijv. door het combineren 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. triamteren, amiloride...), kalium(zouten):** hyperkaliëmie (mogelijk dodelijk), met name in combinatie met nierinsufficiëntie (additieve hyperkaliëmie effecten). De combinatie van perindopril met de bovengenoemde 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 gecontroleerd. Voor gebruik van spironolacton bij hartfalen, zie de rubriek "Combinaties waarbij men extra voorzichtig moet zijn".

Combinaties waarbij men extra voorzichtig moet zijn

- **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 bloedglucoseverlagend effect kan hebben, met een risico op hypoglykemie. Dit verschijnsel leek vooral op te treden tijdens de eerste weken van een gecombineerde behandeling en bij patiënten met nierinsufficiëntie.
- **Niet-kaliumsparende diuretica:** patiënten die diuretica innemen, vooral patiënten 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 voorafgaande aan 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 nietkaliumsparende diureticum. In alle gevallen dient de nierfunctie (creatininespiegels) te worden gecontroleerd gedurende de eerste weken van de behandeling met de ACE-remmer.

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 2 MG/0,625 MG TEVA
PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 4 MG/1,25 MG TEVA
tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 2 januari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 15

- **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 ejectionfracctie < 40%, en eerder behandeld 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 nierinsufficiëntie te worden gecontroleerd. Gedurende de eerste maand van de behandeling wordt nauwgezette monitoring van de kalium- en creatininespiegel aanbevolen, aanvankelijk eenmaal per week gedurende de eerste maand en vervolgens maandelijks.

Combinaties waarbij men voorzichtig moet zijn

- **Antihypertensiva en vasodilatoren:** het gelijktijdige gebruik van deze middelen kan het hypotensieve effect van perindopril verhogen. Gelijktijdig gebruik met nitroglycerine en andere nitraten of andere vasodilatoren kan de bloeddruk verder doen dalen.
- **Allopurinol, cytostatica of immunosuppressiva, systemische corticosteroiden 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 ACEremmers verminderen.
- **Goud:** Nitrioïde reacties (symptomen zoals rood worden van het gezicht, misselijkheid, braken en hypotensie) zijn zelden gemeld bij patiënten die ook behandeld werden met goudinjecties (natrium aurothiomalaat) in combinatie met een behandeling met een ACE-remmer, inclusief perindopril.

Met betrekking tot 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);
 - bepaalde antipsychotica
fenothiazinen (bijv. chloropromazine, cyamemazine, levomepromazine, thioridazine, trifluoperazine),
benzamides (bijv. amisulpride, sulpiride, sultopide, tiapride), butyrofenonen (droperidol, haloperidol),
andere antipsychotica (bijv. pimozone);
 - andere middelen (bijv. bepridil, cisapride, difemanil, erythromycine IV, halofantrine, mizolastine, moxifloxacin, pentamidine, sparfloxacine, vincamine IV, methadon, astemizol, terfenadin).

Preventie van lage kaliumspiegels en zonodig een correctie daarvan: controle van het QT-interval.

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 2 MG/0,625 MG TEVA
PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 4 MG/1,25 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 2 januari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 16

- **Kaliumverlagende middelen:** amfotericine B (intraveneus), glucocorticoïden en mineralocorticoïden (systemisch), tetracosactide, prikkelende laxemiddelen: 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 laxemiddelen.
- **Digitalispreparaten:** hypokaliëmie en/of hypomagnesiëmie begunstigen de toxische effecten van digitalis. Het wordt aanbevolen om het plasmakalium, magnesium en ECG te monitoren en, indien nodig, de behandeling aan te passen.
- **Allopurinol:** gelijktijdige behandeling met indapamide kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties op allopurinol verhogen

Gelijktijdig gebruik waarbij men voorzichtig moet zijn

- **Kaliumsparende diuretica (amiloride, spironolacton, triamteren):** hoewel combinatietherapie 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 gecontroleerd 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 plasmacreatinewaarden > 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 geïsoleerd 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.
- **Corticosteroiden, tetracosactide (systemische route):** vermindering van het antihypertensieve effect (zout- en waterretentie vanwege corticosteroiden).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Gezien de effecten van de individuele componenten in dit combinatiepreparaat op de zwangerschap en borstvoeding:

Perindopril tert-butylamine/Indapamide Teva wordt niet aanbevolen gedurende het eerste trimester van de zwangerschap. Perindopril tert-butylamine/Indapamide Teva is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap.

Perindopril tert-butylamine/Indapamide Teva wordt niet aanbevolen tijdens de periode van borstvoeding. Een beslissing dient derhalve gemaakt te worden over het stoppen van het geven van borstvoeding, danwel het stoppen met Perindopril tert-butylamine/Indapamide Teva. Hierbij dient rekening gehouden te worden met het belang van deze behandeling voor de moeder.

Zwangerschap

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 2 MG/0,625 MG TEVA
PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 4 MG/1,25 MG TEVA
tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 2 januari 2025

Bladzijde : 17

Met betrekking tot perindopril

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

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar de kans op teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename in het risico kan echter niet worden uitgesloten. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een andere anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de ACE-remmer therapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie.

Het is bekend dat blootstelling aan ACE-remmers gedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydramnie, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie rubriek 5.3). Als blootstelling vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Pasgeborenen van wie de moeder een ACE-remmer heeft gebruikt dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Met betrekking tot indapamide

Er is geen of beperkte informatie (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van indapamide bij zwangere vrouwen. Langdurige blootstelling aan thiazide tijdens het derde trimester van de zwangerschap kan het plasmavolume 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

Perindopril tert-butylamine/Indapamide Teva wordt niet aanbevolen tijdens de periode van borstvoeding.

Met betrekking tot perindopril

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van Perindopril tert-butylamine/Indapamide Teva tijdens het geven van borstvoeding, wordt Perindopril tert-butylamine/Indapamide Teva niet aanbevolen en genieten alternatieve behandelingen met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens borstvoeding de voorkeur, met name wanneer het gaat om het voeden van pasgeborenen of vroeggeborenen.

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 2 MG/0,625 MG TEVA
PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 4 MG/1,25 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 2 januari 2025

Bladzijde : 18

Met betrekking tot indapamide

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van indapamide of metabolieten daarvan in de moedermelk van de mens. Er kan een overgevoeligheid voor sulfonamidederivaten of hypokaliëmie optreden. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Indapamide is nauw verwant aan thiazidediuretica, die geassocieerd zijn met een vermindering of zelfs onderdrukking van de melklactatie tijdens de borstvoeding.

Indapamide wordt niet aanbevolen tijdens de periode van het geven van 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 actieve bestanddelen, individueel of gecombineerd in Perindopril tert-butylamine/Indapamide Teva hebben geen invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen maar individuele reacties gerelateerd tot lage bloeddruk kunnen voorkomen bij sommige patiënten, met name aan het begin van de behandeling of in combinatie met andere antihypertensieve medicatie.

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

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Toediening van perindopril remt het renine-angiotensine-aldosterone systeem en kan kaliumverlies veroorzaakt door indapamide verminderen. Twee procent van de patiënten die behandeld worden met Perindopril tert-butylamine/Indapamide Teva krijgen hypokaliëmie (kaliumspiegel < 3,4 mmol/l).

De vaakst gemelde bijwerkingen die zijn waargenomen 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 postmarketinggebruik waargenomen en zijn gerangschikt onder de volgende frequentie: Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 2 MG/0,625 MG TEVA
PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 4 MG/1,25 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 2 januari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 19

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie	
		Perindopril	Indapamine
Infecties en parasitaire aandoeningen	Rhinitis	Zeer zelden	-
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Eosinofilie	Soms*	-
	Agranulocytose (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Zeer zelden
	Aplastische anemie	-	Zeer zelden
	Pancytopenie	Zeer zelden	-
	Leukopenie	Zeer zelden	Zeer zelden
	Neutropenie (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-
	Hemolytische anemie	Zeer zelden	Zeer zelden
Immuunsysteemaandoeningen	Trombocytopenie (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Zeer zelden
	Overgevoeligheid (reacties, voornamelijk dermatologisch, bij personen met aanleg voor allergische en astmatische reacties)	-	Vaak
Endocriene aandoeningen	Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)	Zelden	-
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie	-	Vaak
	Hypoglykemie (zie rubrieken 4.4 en 4.5)	Soms*	-
	Hyperkaliëmie, omkeerbaar bij stopzetting (zie rubriek 4.4)	Soms*	-
	Hyponatriëmie (zie rubriek 4.4)	Soms*	Niet bekend
	Hypochloremie	-	Zelden
	Hypomagnesiëmie	-	Zelden
	Hypercalciëmie	-	Zeer zelden
Psychische stoornissen	Veranderde stemming	Soms	-
	Slaapstoornis	Soms	-
	Depressie	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 rubrieken 4.3 en 4.4)	-	Niet bekend
Oogaandoeningen	Stoornis in het gezichtsvermogen	Vaak	Niet bekend
	Acute myopie (zie rubriek 4.4)	-	Niet bekend
	Acute nauwe kamerhoefglaucoom	-	Niet bekend

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 2 MG/0,625 MG TEVA
PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 4 MG/1,25 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 2 januari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 20

	Choroidale 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 rubrieken 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*	-
	Fenomeen van Raynaud	Niet bekend	-
Ademhalingsstelsel-, borstkassen 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*	-

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 2 MG/0,625 MG TEVA
PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 4 MG/1,25 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 2 januari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 21

	Erythema multiforme	Zeer zelden	-
	Toxische epidermale necrolyse	-	Zeer zelden
	Syndroom van Stevens-Johnson	-	Zeer zelden
	Spierspasmen	Vaak	Niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	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	Renale insufficiëntie	Soms	Zeer zelden
	Acuut nierfalen	Zelden	-
	Anurie/oligurie	Zelden*	-
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Erectiele disfunctie	Soms	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie	Vaak	-
	Pijn op de borst	Soms*	-
	Malaise	Soms*	-
	Perifeer oedeem	Soms*	-
	Pyrexie	Soms*	-
	Vermoeidheid	-	Zelden
Onderzoeken	Bloedureum toegenomen	Soms*	-
	Bloedcreatinine toegenomen	Soms*	-
	Bloedbilirubine toegenomen	Zelden	-
	Leverenzymen toegenomen	Zelden	Niet bekend
	Hemoglobine afgenomen en hematocriet afgenomen (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-
	Bloedglucose toegenomen	-	Niet bekend
	Bloedurinezuur toegenomen	-	Niet bekend
	Elektrocardiogram QT-interval verlengd (zie rubrieken 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 1,5 mg en 2,5 mg werden vergeleken, liet plasmakaliumanalyse een dosisafhankelijk effect van indapamide zien:

- Indapamide 1,5 mg: plasmakalium < 3,4 mmol/l werd waargenomen bij 10% van de patiënten en < 3,2 mmol/l bij 4% van de patiënten na 4 tot 6 weken behandeling. Na 12 weken behandeling was de gemiddelde daling van het plasmakalium 0,23 mmol/l.
- Indapamide 2,5 mg: plasmakalium < 3,4 mmol/l werd waargenomen bij 25% van de patiënten en < 3,2 mmol/l bij 10% van de patiënten na 4 tot 6 weken behandeling. Na 12 weken behandeling was de gemiddelde daling van het plasmakalium 0,41 mmol/l.

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 2 MG/0,625 MG TEVA
PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 4 MG/1,25 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 2 januari 2025

Bladzijde : 22

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

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

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 elektrolythuishouding op een gespecialiseerde afdeling.

Sterke bloeddrukdaling kan worden behandeld door de patiënt ruggelings met het hoofd omlaag te laten liggen. Eventueel kan een infuus met een isotone fysiologisch zoutinfuus worden gegeven of kan op een andere manier voor volume-expansie worden gezorgd.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: perindopril en diuretica

ATC-code: C09BA04

Perindopril tert-butylamine/Indapamide Teva is een combinatie van perindopril tert-butylaminezout, een ACE-remmer, en indapamide, een chloorsulfamoyl diureticum. Het middel ontleent zijn farmacologische eigenschappen aan de werking van de afzonderlijke componenten en tevens van de synergistische werking van de combinatie van beide afzonderlijke componenten.

Werkingsmechanisme

Met betrekking tot Perindopril tert-butylamine/Indapamide Teva

Perindopril tert-butylamine/Indapamide Teva brengt een additief synergisme van het antihypertensieve effect van de twee componenten teweeg.

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 2 MG/0,625 MG TEVA
PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 4 MG/1,25 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 2 januari 2025

Bladzijde : 23

Met betrekking tot perindopril

Perindopril is een remmer van het angiotensine converterend 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.

Remming van dit enzym 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 de werkzame metabooliet perindopriilaat. De andere metaboolieten zijn onwerkzaam.

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

In studies bij patiënten met hartfalen is aangetoond dat:

- de vullingsdruk in de linker- en rechterventrikel daalt
- de totale perifere weerstand daalt
- de cardiac output toeneemt en de cardiac index verbetert
- de lokale doorbloeding van het spierweefsel toeneemt

Ook de resultaten van inspanningstests verbeteren.

Met betrekking tot indapamide

Indapamide is een sulfonamidederivaat met een indolring, farmacologisch verwant aan de groep der thiazidediuretica. Indapamide remt de terugresorptie van natrium in het corticale verdunningssegment. Het versterkt de natrium- en chloride uitscheiding, 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 Perindopril tert-butylamine/Indapamide Teva

Ongeacht de leeftijd van de patiënt heeft Perindopril tert-butylamine/Indapamide Teva bij hypertensie een dosisafhankelijk antihypertensief effect op de diastolische en systolische arteriële bloeddruk tijdens liggen en staan. Dit antihypertensieve effect houdt na een eenmalige toediening 24 uur aan. De bloeddrukdaling wordt in minder dan één maand bereikt zonder tachyfylixie; stoppen van de

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 2 MG/0,625 MG TEVA
PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 4 MG/1,25 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 2 januari 2025

Bladzijde : 24

behandeling leidt niet tot een rebound effect. Tijdens klinische studies 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 laaggedoseerde *Perindopril tert-butylamine/Indapamide 2 mg/0,625 mg Teva* op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit is niet onderzocht.

In PICXEL, een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind actief gecontroleerd onderzoek is het effect van perindopril/indapamide combinatie op LVH echografisch onderzocht en vergeleken met enalapril monotherapie.

In PICXEL zijn hypertensieve patiënten met LVH (gedefinieerd als linker ventrikel massa index (LVMI) > 120 g/m² bij mannen en > 100 g/m² bij vrouwen) gerandomiseerd naar perindopril 2 mg/indapamide 0,625 mg of naar enalapril 10 mg éénmaal daags gedurende een jaar behandeling. De dosis werd afhankelijk van de bloeddruk aangepast naar perindopril 8 mg en indapamide 2,5 mg of enalapril 40 mg éénmaal daags. Slechts 34% van de onderzochte personen bleef behandeld met perindopril 2 mg/indapamide 0,625 mg (versus 20% met enalapril 10 mg).

Aan het eind van de behandeling, was in de totaal gerandomiseerde patiëntenpopulatie de LVMI significant meer afgenomen in de perindopril/indapamide groep (- 10,1 g/m²) dan in de enalapril groep (- 1,1 g/m²). Het verschil tussen beide groepen in de verandering van LVMI was - 8,3 (95% CI (-11,5, - 5.0), p < 0,0001).

Een beter effect op LVMI werd bereikt met hogere doseringen perindopril/indapamide dan aanwezig in *Perindopril tert-butylamine/Indapamide 2 mg/0,625 mg Teva, tabletten* en *Perindopril tert-butylamine/Indapamide 4 mg/1,25 mg Teva, tabletten*.

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

Met betrekking tot perindopril

Perindopril is werkzaam bij alle vormen van hypertensie: milde, matige of ernstige. Een daling van de systolische en diastolische arteriële bloeddruk werd gezien bij liggende houding of als men rechtop zit of staat.

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 angiotensine converterend enzym nog geblokkeerd, ongeveer 80%.

Bij patiënten die een goede respons vertonen bij dagelijkse toediening is de bloeddruk na één maand genormaliseerd. Dit effect blijft bij voortdurende behandeling bestaan, zonder tachyfylixie.

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

Perindopril heeft vaatverwijdende eigenschappen en herstelt de elasticiteit van de grote arterievertakkingen, corrigeert histomorfometrische veranderingen in weerstandsarteriën en vermindert de linkerventrikelhypertrofie.

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 2 MG/0,625 MG TEVA
PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 4 MG/1,25 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 2 januari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 25

Eventuele toevoeging van een thiazidediureticum leidt tot een extra synergistisch effect. De combinatie van een angiotensine converterend enzymremmer met een thiazidediureticum vermindert de kans op hypokaliëmie, die bestaat bij gebruik van alleen het diureticum.

Met betrekking tot indapamide

Monotherapie met indapamide heeft een antihypertensief effect dat na enkelvoudige toediening 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 weerstand.

Indapamide vermindert linkerventrikelhypertrofie.

Boven een bepaalde dosis van een thiazidediureticum of een thiazide-verwant diureticum bereikt het antihypertensieve effect een plateau, maar bij verdere dosisverhoging blijven de bijwerkingen toenemen. Als de behandeling niet tot het beoogde resultaat leidt dient de dosis dan ook niet te 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

Gegevens van 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

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 2 MG/0,625 MG TEVA
PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 4 MG/1,25 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 2 januari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 26

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 dit geneesmiddel bij kinderen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Met betrekking tot Perindopril tert-butylamine/Indapamide Teva

Gecombineerde toediening van perindopril en indapamide leidt niet tot andere farmacokinetische eigenschappen dan toediening van deze middelen afzonderlijk.

Met betrekking tot perindopril

Absorptie en biologische beschikbaarheid

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 perindoprialaat, en daarmee de biologische beschikbaarheid, vermindert, moet perindopril 's morgens voor de maaltijd oraal worden toegediend als enkelvoudige eenmaal daagse dosis.

Distributie

Het distributievolume is ongeveer 0,2 l/kg bij niet-gebonden perindoprialaat. De eiwitbinding van perindoprialaat aan plasma-eiwitten is 20%; vooral aan het angiotensine converterend enzym, maar dit 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 perindoprialaat. Behalve het actieve perindoprialaat ontstaan nog vijf andere metabolieten uit perindopril, allen inactief. De maximale plasmaconcentratie van perindoprialaat wordt binnen 3 tot 4 uur bereikt.

Eliminatie

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

Lineariteit/non-lineariteit

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

Speciale populaties

Ouderen

De eliminatie van perindoprialaat is verminderd bij ouderen, evenals bij patiënten met verminderde werking van het hart of de nieren.

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 2 MG/0,625 MG TEVA
PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 4 MG/1,25 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 2 januari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 27

Nierinsufficiëntie

Aanpassing van de dosering bij nierinsufficiëntie afhankelijk van de mate van verminderde werking (creatine klaring) is wenselijk.

In geval van dialyse

De klaringssnelheid van perindopril met dialyse bedraagt 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 perindopriolaat vermindert echter niet. Dosisaanpassing is daarom niet nodig (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Met betrekking tot indapamide

Absorptie

Indapamide wordt snel en volledig geresorbeerd uit het maardarmkanaal.

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 stapeling op. Eliminatie vindt voornamelijk plaats via de urine (70% van de dosis) en de faeces (22%), in de vorm van onwerkzame metabolieten.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

De farmacokinetische parameters blijven onveranderd bij patiënten met nierinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De toxiciteit van Perindopril tert-butylamine/Indapamide Teva is iets groter dan die van de bestanddelen afzonderlijk. Bij ratten lijken de renale effecten niet te worden versterkt. Maar bij honden leidt de combinatie echter tot toxische effecten op het maagarmkanaal, terwijl de toxische effecten op maternale 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.

**PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 2 MG/0,625 MG TEVA
PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 4 MG/1,25 MG TEVA
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 2 januari 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 28

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose (E460i)
Colloïdaal hydrofoob watervrij silica
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Perindopril tert-butylamine/Indapamide 2 mg/0,625 mg Teva: bewaren beneden 25°C.
Perindopril tert-butylamine/Indapamide 4 mg/1,25 mg Teva: bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in PA-Alu-PVC/Alu blisterverpakking.
Verpakkingsgroottes: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 en 500 tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten

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

Teva Nederland B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

**PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 2 MG/0,625 MG TEVA
PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 4 MG/1,25 MG TEVA
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 2 januari 2025

Bladzijde : 29

RVG 101970, tabletten 2 mg/0,625 mg

RVG 101971, tabletten 4 mg/1,25 mg

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 21 augustus 2008

Datum van laatste verlenging: 23 februari 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.8, 4.9 en 5.1 t/m 5.3: 6 januari 2025

0125.17v.JK