

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Perindopril tert-butylamine/Indapamide Glenmark 2/0,625 mg, tabletten

Perindopril tert-butylamine/Indapamide Glenmark 4/1,25 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

2 mg/0,625 mg tablet:

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

Hulpstof: elke tablet bevat 58,47 mg lactosemonohydraat

4 mg/1,25 mg tablet:

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

Hulpstof: elke tablet bevat 58,47 mg lactosemonohydraat

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

2 mg/0,625 mg: Witte, langwerpige tabletten met een “P” en “I” gegraveerd ieder aan één kant naast de breukstreep op de ene zijde en een breukstreep op de andere zijde. De tablet kan in gelijke helften worden gedeeld.

4 mg/1,25 mg: Witte, langwerpige tabletten met “PI” gegraveerd aan één kant en vlak aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen. Perindopril tert-butylamine/Indapamide Glenmark is geïndiceerd voor patiënten bij wie de bloeddruk met alleen perindopril onvoldoende wordt gereguleerd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Eén tablet Perindopril tert-butylamine/Indapamide Glenmark 2/0,625 mg per dag als enkelvoudige dosis, bij voorkeur 's morgens in te nemen, en vóór een maaltijd. Indien mogelijk wordt een dosistitratie met de bestanddelen aanbevolen. Perindopril tert-butylamine/Indapamide Glenmark 4/1,25 mg tablet dient te

worden gebruikt wanneer de bloeddruk niet afdoende wordt gereguleerd met Perindopril tert-butylamine/Indapamide Glenmark 2/0,625 mg tablet (waar verkrijgbaar).

Wanneer klinisch aangewezen, kan directe overstap van monotherapie op Perindopril tert-butylamine/Indapamide Glenmark worden overwogen.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen (zie rubriek 4.4)

Er dient gestart te worden met een behandeling na beoordeling van de respons van de bloeddruk en de nierfunctie.

Nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4)

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

Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 30 tot 60 ml/min) wordt aanbevolen de behandeling te starten met de toereikende dosering van de vrije combinatie. Bij patiënten met een creatinineklaring hoger dan of gelijk aan 60 ml/min is geen dosisaanpassing vereist. De gebruikelijke medische follow-up dient regelmatige controle van creatinine en kalium te omvatten.

Leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2)

In geval van ernstige leverfunctiestoornis is behandeling gecontra-indiceerd.

Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing noodzakelijk.

Pediatrische patiënten

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

Perindopril tert-butylamine/Indapamide Glenmark dient niet te worden gebruikt bij kinderen en adolescenten.

Wijze van toediening

Oraal gebruik

4.3 Contra-indicaties

Met betrekking tot perindopril:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor andere ACE-remmers
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem (quincke-oedeem) na eerdere behandeling met een ACE-remmer (zie rubriek 4.4)
- Erfelijk/idiopathisch angio-oedeem
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Het gelijktijdig gebruik van Perindopril tert-butylamine/Indapamide Glenmark met aliskiren-bevattende geneesmiddelen bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. Behandeling met Perindopril tert-butylamine/Indapamide Glenmark mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie ook rubrieken 4.4 en 4.5).

- Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken (zie rubriek 4.5).
- Aanzienlijke bilaterale arteria renalis stenose of stenose van de arterie naar één enkele functionerende nier (zie rubriek 4.4).

Met betrekking tot indapamide:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor andere sulfonamides
- Ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring lager dan 30 ml/min)
- Hepatische encefalopathie
- Ernstige leverfunctiestoornis
- Hypokaliëmie

Met betrekking tot Perindopril tert-butylamine/Indapamide Glenmark:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1. vermelde hulpstoffen.

Vanwege het ontbreken van voldoende therapeutische ervaring dient Perindopril tert-butylamine/Indapamide Glenmark niet te worden gebruikt bij:

- dialysepatiënten
- patiënten met onbehandeld gedecompenseerd hartfalen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere waarschuwingen

Vaak voorkomend bij perindopril en indapamide:

Voor de lage-dosiscombinatie Perindopril tert-butylamine/Indapamide Glenmark is er geen aanzienlijke vermindering van de bijwerkingen gebleken in vergelijking met de laagste goedgekeurde doseringen van de individuele bestanddelen, behalve voor hypokaliëmie (zie rubriek 4.8). Een verhoogde frequentie van idiosyncratische reacties kan niet worden uitgesloten als de patiënt tegelijkertijd wordt blootgesteld aan twee antihypertensiva die voor hem/haar nieuw zijn. Om dit risico te minimaliseren dient de patiënt nauwlettend gecontroleerd te worden.

Lithium:

De combinatie van lithium en perindopril plus 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 kaliumhoudende zoutvervangers
De combinatie van perindopril met kaliumsparende geneesmiddelen, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers wordt doorgaans niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Neutropenie/agranulocytose/trombocytopenie/anemie:

Neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie zijn gemeld bij patiënten die ACE-remmers gebruiken. Bij patiënten met een normale nierfunctie en geen andere complicaties komt neutropenie zelden voor. Perindopril moet met uiterste voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een collageenziekte, bij behandeling met immunosuppressiva, bij behandeling met allopurinol of procainamide, of een combinatie van deze complicerende factoren, met name als er sprake is van een reeds bestaande verslechterde nierfunctie. Sommige van deze patiënten kregen ernstige infecties die soms niet reageerden op een intensieve antibioticumkuur. Als perindopril bij zulke patiënten gebruikt wordt, wordt geadviseerd om een periodieke controle van het aantal witte bloedlichaampjes te doen en patiënten op te dragen om enig 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.

Overgevoeligheid/angio-oedeem:

Bij patiënten die werden behandeld met angiotensineconverterenzymbremmers, met inbegrip van perindopril, is in zeldzame gevallen angio-oedeem van gezicht, extremiteiten, lippen, tong, glottis en/of strottenhoofd gemeld (zie rubriek 4.8). Dit kan op elk moment gedurende de behandeling optreden. In dergelijke gevallen moet perindopril onmiddellijk worden gestaakt en passende monitoring worden ingesteld om zich ervan te verzekeren dat de verschijnselen volledig zijn verdwenen alvorens de patiënt te ontslaan. In die gevallen waarin de zwelling beperkt bleef tot gezicht en lippen, verdween de aandoening doorgaans zonder behandeling, hoewel antihistaminica zinvol waren voor verlichting van de verschijnselen.

Angio-oedeem dat gepaard gaat met larynxoedeem, kan fataal zijn. In geval van betrokkenheid van tong, glottis of strottenhoofd, die kan leiden tot luchtwegobstructie, dient onmiddellijk passende behandeling te worden ingesteld, mogelijk met inbegrip van subcutane epinefrineoplossing 1:1000 (0,3 ml tot 0,5 ml) en/of maatregelen om de luchtwegen van de patiënt vrij te maken.

Negroïde patiënten die ACE-remmers voorgeschreven krijgen hebben een grotere kans op het krijgen van angio-oedeem dan blanke patiënten.

Patiënten met 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).

Intestinaal angio-oedeem is in zeldzame gevallen gemeld bij patiënten die met ACE-remmers werden behandeld. Deze patiënten vertoonden buikpijn (met of zonder misselijkheid of braken). In sommige

gevallen was er geen voorafgaand gezichtsoedeem en waren de C-1-esterasespiegels normaal. Het angio-oedeem werd gediagnosticeerd aan de hand van abdominale CT-scan of echografie, of tijdens operaties, en de symptomen verdwenen na het stoppen van de behandeling met de ACE-remmer. Intestinaal angio-oedeem dient meegenomen te worden bij de differentiële diagnose van patiënten die ACE-remmers gebruiken en die buikpijn vertonen.

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

Anafylactoïde reacties tijdens desensibilisatie:

Er zijn geïsoleerde meldingen gedaan van patiënten met langdurige, levensbedreigende anafylactische reacties bij gebruik van ACE-remmers tijdens desensibilisatiebehandeling met gif van vliesvleugeligen (bijen, wespen). ACE-remmers moeten voorzichtig worden toegepast bij allergische patiënten die desensibilisatiebehandeling ondergaan en worden vermeden bij degenen die immunotherapie met gif krijgen. Bij patiënten bij wie zowel ACE-remmers als desensibilisatie noodzakelijk is, zouden deze reacties echter kunnen worden voorkomen door tijdelijke onderbreking van de behandeling met de ACE-remmer gedurende ten minste 24 uur vóór de desensibilisatiebehandeling.

Anafylactoïde reacties tijdens LDL-afereze:

Zelden ervaren patiënten die ACE-remmers gebruikten tijdens low density lipoprotein (LDL)-afereze met dextranulfaat levensbedreigende anafylactoïde 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 membraamdialyse of een andere klasse antihypertensiva 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 antihypertensieve 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 rubriek 4.3 en 4.6)

Met betrekking tot indapamide:

Hepatische encefalopathie

Wanneer de leverfunctie verstoord is, kunnen thiazidediuretica en aan thiazide verwante diuretica, vooral in het geval van elektrolytenbalansverstoring, hepatische encefalopathie veroorzaken, die zich verder kan ontwikkelen tot hepatisch coma. Indien dit zich voordoet, moet toediening van het diureticum onmiddellijk worden gestaakt.

Fotosensibiliteit:

Gevallen van fotosensibiliteitsreacties zijn gemeld bij thiaziden en aanverwante thiazidediuretica (zie rubriek 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, wordt aangeraden om de aan de zon of aan kunstmatige UVA blootgestelde delen te beschermen.

Voorzorgen bij gebruik

Vaak voorkomend bij perindopril en indapamide:

Nierfunctiestoornis:

Bij ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) is behandeling gecontra-indiceerd. Bij bepaalde hypertensieve patiënten zonder reeds bestaande duidelijke nierlaesies, bij wie functionele nierinsufficiëntie wordt geconstateerd op basis van nier- en bloedonderzoek, dient de behandeling gestaakt te worden en vervolgens mogelijk te worden hervat met een lagere dosis of met slechts één van de componenten.

Bij deze patiënten bestaat de gebruikelijke medische follow-up uit onder meer regelmatige controle van kalium en creatinine: na twee weken behandeling en vervolgens elke twee maanden tijdens de periode waarin de therapeutische instelling stabiel is. Nierfalen is voornamelijk gemeld bij patiënten met ernstig hartfalen of onderliggend nierfalen, inclusief nierarteriestenose.

Het geneesmiddel wordt gewoonlijk niet aanbevolen in geval van tweezijdige nierarteriestenose of van slechts één functionerende nier.

Hypotensie en water- en zoutdepletie:

Er is kans op plotselinge bloeddrukdaling in geval van reeds bestaande natriumdepletie (vooral bij mensen met nierarteriestenose). Daarom moet er systematisch worden getest op klinische verschijnselen van water- en elektrolytdepletie, die zich kunnen voordoen in geval van een bijkomende episode van diarree of braken. Bij dergelijke patiënten dienen de plasma-elektrolyten regelmatig te worden gemonitord.

Bij ernstige hypotensie kan het nodig zijn een intraveneuze infusie met een isotone fysiologische zoutoplossing te geven.

Voorbijgaande hypotensie is geen contra-indicatie voor voortzetting van de behandeling. Na herstel tot een toereikend bloedvolume en een goede bloeddruk, kan de behandeling opnieuw worden gestart, hetzij in een lagere dosis, hetzij met slechts één van de componenten.

Kaliumspiegels:

De combinatie van perindopril en indapamide voorkomt het ontstaan van hypokaliëmie niet, vooral bij diabetische patiënten of patiënten met nierfalen. Zoals bij elk antihypertensivum in combinatie met een diureticum, moeten de kaliumspiegels in plasma regelmatig worden gecontroleerd.

Hulpstoffen:

Perindopril tert-butylamine/Indapamide Glenmark mag niet worden toegediend aan patiënten met zeldzame erfelijke problemen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie.

Met betrekking tot perindopril:

Hoesten:

Er is melding gemaakt van een droge hoest bij het gebruik van remmers van angiotensine converterend enzym. Deze hoest wordt gekenmerkt door hardnekkigheid en door het verdwijnen ervan bij het staken van de behandeling. Als dit verschijnsel optreedt, moet rekening worden gehouden met een iatrogene etiologie. Mocht het voorschrijven van een ACE-remmer nog steeds de voorkeur genieten, kan voortzetting van de behandeling worden overwogen.

Pediatische patiënten:

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

Risico op arteriële hypotensie en/of nierfalen (in gevallen van hartfalen, water- en elektrolytdepletie enz.):

Aanzienlijke stimulatie van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem is met name waargenomen tijdens sterke water- en elektrolytdepletie (strikt natriumbepoort dieet of langdurige behandeling met een diureticum), bij patiënten bij wie de bloeddruk in eerste instantie laag was, patiënten met nierarteriestenose, congestief hartfalen of cirrose met oedeem en ascites.

Blokkering van dit systeem met een ACE-remmer kan, vooral bij de eerste toediening en tijdens de eerste twee weken van de behandeling, leiden tot een plotselinge bloeddrukdaling en/of een stijging van de plasmaspiegels van creatinine, wat tekenen zijn van functioneel nierfalen. Dit kan acuut optreden, zij het zelden, en de tijd tot manifestatie varieert sterk.

In dergelijke gevallen moet de behandeling worden gestart met een lagere dosis en geleidelijk worden verhoogd.

Ouderen:

Voor aanvang van behandeling moeten de nierfunctie en de kaliumspiegels worden gemeten. De aanvangsdosis wordt vervolgens aangepast afhankelijk van de bloeddrukrespons, vooral in gevallen van water- en elektrolytdepletie, om plotseling optredende hypotensie te vermijden.

Atherosclerose:

Bij alle patiënten is sprake van een risico op hypotensie, maar voorzichtigheid is vooral geboden bij patiënten met ischemische hartziekte of cerebrale circulatoire insufficiëntie, bij wie de behandeling moet worden ingesteld met een lage dosis.

Renovasculaire hypertensie:

De behandeling voor renovasculaire hypertensie is revascularisatie. Dit neemt niet weg dat ACE-remmers zinvol kunnen zijn bij patiënten met renovasculaire hypertensie in afwachting van correctieve chirurgie of wanneer chirurgie niet mogelijk is.

Als Perindopril tert-butylamine/Indapamide Glenmark wordt voorgeschreven aan patiënten met bekende of vermoede nierarteriestenose, dient de behandeling met een lage dosis te worden gestart in een ziekenhuissetting en moeten nierfunctie en kaliumspiegels worden gecontroleerd, aangezien bij een aantal patiënten functioneel nierfalen optrad, dat verdween bij het staken van de behandeling.

Hartfalen/ernstige cardiale insufficiëntie:

Bij patiënten met ernstig hartfalen (graad IV) moet de behandeling onder medisch toezicht met een verlaagde aanvangsdosis worden ingesteld. Behandeling met bètablokkers bij hypertensieve patiënten met coronaire insufficiëntie moet niet worden stopgezet: de ACE-remmer moet worden toegevoegd aan de bètablokker.

Diabetespatiënten:

Bij patiënten met insuline-afhankelijke diabetes mellitus (spontane tendens tot verhoogde kaliumspiegels), dient behandeling met een verlaagde aanvangsdosis onder medisch toezicht te worden gestart.

De bloedglucosespiegel 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 negroïde patiënten dan bij blanke patiënten, mogelijk omdat er een hogere prevalentie van lage-reninestatus bestaat bij de negroïde hypertensieve populatie.

Chirurgie/anesthesie:

ACE-remmers kunnen hypotensie veroorzaken bij anesthesie, vooral wanneer het toegediende anestheticum een middel is met een bloeddrukverlagend potentieel.

Daarom wordt geadviseerd, indien mogelijk, de behandeling met langwerkende ACE-remmers als perindopril één dag voor de chirurgische ingreep te staken.

Aortaklep- of mitraalklepstenose/hypertrofische cardiomyopathie:

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

Leverfalen:

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

Hyperkaliëmie:

Er zijn verhoogde serumkaliumspiegels waargenomen bij enkele patiënten die behandeld werden met ACE-remmers, waaronder perindopril. ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken omdat zij de afgifte van aldosteron remmen. Het effect is doorgaans niet significant bij patiënten met een normale

nierfunctie. Risicofactoren voor de ontwikkeling van hyperkaliëmie zijn onder meer nierfunctiestoornis, verminderende nierfunctie, leeftijd (> 70 jaar), diabetes mellitus, gelijktijdige voorvallen, met name uitdroging, acute decompensatio cordis, metabole acidose en gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, eplerenon, triamteren, amiloride...), kaliumsupplementen of kaliumhoudende zoutvervangers; of het gebruik van andere geneesmiddelen die geassocieerd zijn met verhoogde serumkaliumspiegels (bijv. heparinen, cotrimoxazol, ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol, andere ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten, acetylsalicylzuur ≥ 3 g/dag, COX-2-remmers en niet-selectieve NSAID's, immunosuppressiva zoals ciclosporine of tacrolimus, trimethoprim) en met name aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers.

Het gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica of kaliumhoudende zoutvervangers kan met name bij patiënten met verminderde nierfunctie leiden tot een aanzienlijke verhoging van de serumkaliumspiegel.

Hyperkaliëmie kan ernstige, soms fatale aritmieën veroorzaken.

Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die ACE-remmers gebruiken, en het serumkalium en de nierfunctie dienen gemonitord te worden. Indien gelijktijdig gebruik van de hierboven genoemde middelen gepast wordt geacht, dienen ze met voorzichtigheid en frequente controle van de serumkaliumspiegel gebruikt te worden (zie rubriek 4.5).

Het gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica of kaliumhoudende zoutvervangers, met name bij patiënten met een verslechterde nierfunctie, kan leiden tot een aanzienlijke verhoging van het kalium in het bloed. Hyperkaliëmie kan leiden tot ernstige, soms fatale aritmie.

Als gelijktijdig gebruik van de bovengenoemde middelen aangewezen is, moeten deze middelen met voorzichtigheid worden gebruikt en moet de serumkaliumspiegel regelmatig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.5).

Met betrekking tot indapamide:

Water- en elektrolytenbalans:

Natriumspiegels:

Deze moeten worden bepaald voordat met de behandeling wordt gestart en vervolgens met regelmatige intervallen. Verlaging van de natriumspiegels kan in eerste instantie asymptomatisch verlopen; daarom is regelmatig onderzoek noodzakelijk. Ouderen en cirrotische patiënten dienen frequenter te worden gecontroleerd (zie rubrieken 4.8 en 4.9). Alle diuretica kunnen hyponatriëmie veroorzaken, soms met zeer ernstige gevolgen.

Hyponatriëmie met hypovolemie kan verantwoordelijk zijn voor dehydratie en orthostatische hypotensie. Gelijktijdig verlies van chloride-ionen kan leiden tot secundaire compenserende metabole alkalose; de incidentie en mate van dit effect zijn gering.

Kaliumspiegels:

Kaliumdepletie met hypokaliëmie is een ernstig risico bij thiazidediuretica en aan thiazide verwante diuretica. Hypokaliëmie kan spierstoornissen veroorzaken. Er zijn gevallen van rhabdomyolyse gemeld, vooral in de context van ernstige hypokaliëmie. Het risico op het optreden van verlaagde kaliumspiegels

(< 3,4 mmol/l) dient bij sommige hoogrisicogroepen te worden voorkomen, bijvoorbeeld bij ouderen en/of personen met een slechte voedingstoestand, ongeacht of zij meer dan één geneesmiddel gebruiken, bij cirrotische patiënten met oedeem en ascites, en bij patiënten met een coronaire aandoening of hartfalen.

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

Ook personen met een verlengd QT-interval lopen risico, ongeacht of dit een aangeboren of iatrogene verlenging betreft. Hypokaliëmie is, net als bradycardie, een uitlokkende factor voor het ontstaan van ernstige ritmestoornissen, in het bijzonder ‘torsade de pointes’, die fataal kunnen zijn.

In alle bovengenoemde situaties is het nodig de kaliumspiegels vaker te controleren. De eerste meting van de kaliumspiegels in plasma moet plaatsvinden in de eerste week na aanvang van de behandeling.

Als lage kaliumspiegels worden waargenomen, is correctie noodzakelijk. Hypokaliëmie die verband blijkt te houden met lage serummagnesiumconcentratie kan refractair zijn voor behandeling, tenzij het serummagnesium wordt gecorrigeerd.

Plasmamagnesium:

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

Calciumspiegels:

Thiazidediuretica en aan thiazide verwante diuretica kunnen de uitscheiding van calcium in urine verminderen en een lichte, tijdelijke stijging van de calciumspiegels in plasma veroorzaken. Opvallend verhoogde calciumspiegels kunnen verband houden met niet eerder gediagnosticeerde hyperparathyreoïdie. In dergelijke gevallen moet de behandeling worden gestaakt voordat de bijnierschilddoorgangsfunctie wordt onderzocht.

Bloedglucose:

Bij diabetespatiënten is het belangrijk de bloedglucose te controleren, vooral wanneer de kaliumspiegels laag zijn.

Urinezuur:

Het risico op jichtaanvallen kan bij patiënten met hyperurikemie verhoogd zijn.

Nierfunctie en diuretica:

Thiazidediuretica en aan thiazide verwante diuretica zijn alleen volledig effectief bij een normale of slechts licht verminderde nierfunctie (creatininespiegels lager dan ongeveer 25 mg/l, d.w.z. 220 micromol/l voor een volwassene).

Bij ouderen dient de waarde van de creatininespiegels aan de hand van de formule van Cockcroft te worden gecorrigeerd voor leeftijd, lichaamsgewicht en geslacht van de patiënt:

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

met: leeftijd uitgedrukt in jaren
lichaamsgewicht in kg
plasmacreatininespiegel in micromol/l

Deze formule is geschikt voor oudere mannen en moet voor vrouwen worden gecorrigeerd door het resultaat te vermenigvuldigen met 0,85.

Hypovolemie als gevolg van vocht- en natriumverlies door het diureticum aan het begin van de behandeling, leidt tot een verminderde glomerulaire filtratie. Dit kan leiden tot een stijging van bloedureum en -creatinine. Deze tijdelijke vorm van functionele nierinsufficiëntie heeft bij mensen met een normale nierfunctie geen nadelige gevolgen, maar een reeds bestaande nierinsufficiëntie kan erdoor verergeren.

Choroïdale effusie, acute myopie en secundair nauwe kamerhoekglaucoom

Geneesmiddelen die sulfonamiden of sulfonamidederivaten bevatten, kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, tijdelijke myopie en acuut nauwe kamerhoekglaucoom. Symptomen omvatten acute aanval van afgenomen visuele scherpte of oculaire pijn, meestal optredend binnen uren tot weken na de start van de inname van het geneesmiddel. Onbehandeld acuut nauwe kamerhoekglaucoom kan leiden tot permanent zichtverlies. De primaire behandeling is zo snel mogelijk stoppen met het innemen van het geneesmiddel. Onmiddellijke medische of chirurgische behandelingen dienen wellicht overwogen te worden als de intraoculaire druk ongecontroleerd blijft. Risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut nauwe kamerhoekglaucoom zijn onder meer een voorgeschiedenis van sulfonamide- of penicillineallergie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vaak voorkomend bij perindopril en indapamide:

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen:

- **Lithium:** Er zijn reversibele verhogingen van de lithiumconcentraties in serum en toxiciteit gemeld bij gelijktijdige toediening van lithium en ACE-remmers.

Het gebruik van perindopril plus indapamide in combinatie met lithium wordt niet aanbevolen, maar als de combinatie noodzakelijk blijkt, moeten de serumlithiumspiegels zorgvuldig gemonitord worden (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik waarbij extra voorzichtigheid geboden is:

- **Baclofen:** verhoogd antihypertensief effect. Bloeddruk controleren en dosis van antihypertensivum indien nodig aanpassen.

- **Niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAIDs) (inclusief acetylsalicylzuur $\geq 3\text{g/dag}$):** wanneer ACE-remmers gelijktijdig worden toegediend met niet-steroïde ontstekingsremmers (bijv. acetylsalicylzuur in ontstekingsremmende doseringen, COX-2-remmers en niet-selectieve NSAIDs), kan het antihypertensieve effect verminderd zijn.

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en NSAID's kan leiden tot een verhoogd risico op een verslechtering van de nierfunctie, waaronder mogelijk acuut nierfalen, en een verhoging van de

serumkaliumspiegel, in het bijzonder bij patiënten met een reeds bestaande slechte nierfunctie. 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 de nierfunctie van deze patiënten na het starten van de gelijktijdige therapie en daarna periodiek, te controleren.

Gelijktijdig gebruik waarbij enige voorzichtigheid geboden is:

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

Met betrekking tot perindopril:

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en aliskiren, in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd, aangezien dit het risico op angio-oedeem verhoogt (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Behandeling met sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na het innemen van de laatste dosis perindopril worden gestart. Behandeling met perindopril mag er niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en gliptinen (bijv. linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) kan tot een groter risico op angio-oedeem leiden (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die hyperkaliëmie induceren

Hoewel de serumkaliumspiegel doorgaans binnen normale waarden blijft, kan er bij sommige patiënten die met Perindopril tert-butylamine/Indapamide Glenmark behandeld worden hyperkaliëmie optreden. Bepaalde geneesmiddelen of therapeutische klassen kunnen het optreden van hyperkaliëmie verhogen: aliskiren, kaliumzout, kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamteren of amiloride), ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten, NSAID's, heparinen, immunosuppressiva als ciclosporine en tacrolimus, trimethoprim en cotrimoxazol (trimethoprim/sulmameethoxazol), aangezien het van trimethoprim bekend is dat het net als amiloride werkt als een kaliumsparend diureticum. De combinatie van deze geneesmiddelen verhoogt het risico op hyperkaliëmie. Daarom wordt de combinatie van Perindopril tert-butylamine/Indapamide Glenmark met bovenstaande geneesmiddelen niet aanbevolen. Indien gelijktijdig gebruik aangewezen is, dienen ze met voorzichtigheid en met frequente controle van de serumkaliumspiegel gebruikt te worden.

Gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3):

- **Aliskiren:** Bij patiënten met diabetes of nierfunctiestoornis neemt het risico op hyperkaliëmie, verslechtering van de nierfunctie en cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit toe.

- **Extracorporeale behandelingen:** Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken, zoals dialyse of hemofiltratie met bepaalde hogefluxmembranen (bijv. polyacrylonitrilmembranen) en afereze van lagedichtheidlipoproteïne met dextraansulfaat, wegens verhoogd risico van ernstige anafylactoïde reacties (zie rubriek 4.3). Als een dergelijke behandeling noodzakelijk is, moet het gebruik van een ander type dialysemembraan of een andere klasse van antihypertensiva worden overwogen.

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen:

- **Aliskiren:** Bij andere patiënten dan patiënten met diabetes of nierfunctiestoornis neemt het risico op hyperkaliëmie, verslechtering van de nierfunctie en cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit toe (zie rubriek 4.4).

- **Gelijktijdige behandeling met ACE-remmer en angiotensine-receptorblokker:** In de literatuur is gerapporteerd dat bij patiënten met vastgestelde atherosclerotische ziekte, hartfalen of bij diabetes met eindorgaanbeschadiging, gelijktijdige behandeling met ACE-remmer en angiotensine-receptorblokker in verband is gebracht met een hogere frequentie van hypotensie, syncope, hyperkaliëmie en verslechtering van de nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel renine-angiotensine-aldosteronsysteemagens. Dubbele blokkade (bijv. door het combineren van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist) dient beperkt te blijven tot individueel gedefinieerde gevallen met nauwlettend controleren van de nierfunctie, de kaliumspiegels en bloeddruk (zie rubriek 4.4).

- **Estramustine:** Risico op toegenomen bijwerkingen, zoals angioneurotisch oedeem (angio-oedeem).

- **Kaliumsparende diuretica (bijv. triamteren, amiloride...), kalium(zouten):** Hyperkaliëmie (potentieel dodelijk), met name in combinatie met nierinsufficiëntie (additieve hyperkaliëmische 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 'Gelijktijdig gebruik waarbij extra voorzichtigheid geboden is'.

Gelijktijdig gebruik waarbij extra voorzichtigheid geboden is:

- **Antidiabetica (insuline, hypoglykemische sulfonamiden):** gemeld met captopril en enalapril. Het gebruik van ACE-remmers kan het hypoglykemische effect versterken bij diabetici die behandeld worden met insuline of met hypoglykemische sulfonamiden. Hypoglykemische episoden ontstaan nog maar zeer zelden (verbetering van de glucosetolerantie met als gevolg daarvan een verminderde behoefte aan insuline).

- **Niet-kaliumsparende diuretica:** Patiënten die diuretica gebruiken en met name die patiënten met een volume- en/of zoutdepletie, kunnen na aanvang van de behandeling met een ACE-remmer excessieve verlaging van de bloeddruk ondervinden. De mogelijkheid van hypotensieve effecten kan worden verminderd door te stoppen met het diureticum, of door het volume of de zoutopname te verhogen voorafgaand aan het instellen van behandeling met lage en progressieve doses perindopril.

Bij arteriële hypertensie, wanneer eerdere behandeling met diuretica zout-/volumedepletie kan hebben veroorzaakt, moet hetzij worden gestopt met het diureticum alvorens te beginnen met de ACE-remmer, in

welk geval een niet-kaliumsparend diureticum daarna opnieuw kan worden geïntroduceerd, of moet de ACE-remmer worden gestart met een lage dosis en progressief worden verhoogd.

Bij met diureticum behandeld congestief hartfalen dient de ACE-remmer te worden gestart op een zeer lage dosering, mogelijk na het verlagen van de dosering van het samengaande niet-kaliumsparende diureticum.

In alle gevallen moet de nierfunctie (creatinespiegels) worden gecontroleerd tijdens de eerste paar weken van behandeling met ACE-remmers.

- **Kaliumsparende diuretica (eplerenon, spironolacton):** Met eplerenon of spironolacton in doses tussen 12,5 mg en 50 mg per dag en lage doses ACE-remmer:
Bij de behandeling van hartfalen klasse II-IV (NYHA) en een ejectionfracctie < 40% en eerdere behandeling met ACE-remmers en lisdiuretica, is er risico op hyperkaliëmie, mogelijk letaal, met name als er geen aandacht wordt geschonken aan de voorschriftaanbevelingen voor deze combinatie.

Controleer, alvorens aan te vangen met de combinatie, op de afwezigheid van hyperkaliëmie en nierfunctiestoornis.

Nauwlettend monitoren van kaliëmie en creatinemie wordt aanbevolen, in de eerste maand van de behandeling eens per week en daarna maandelijks.

Gelijktijdig gebruik waarbij enige voorzichtigheid geboden is:

- **Antihypertensiva en vasodilatoren:** Het gelijktijdig gebruik van deze middelen kan de hypotensieve effecten van perindopril versterken. Het gelijktijdig gebruik met nitroglycerine of andere nitraten, of andere vasodilatoren, kan de bloeddruk nog meer verlagen.

- **Allopurinol, cytostatica of immunosuppressiva, systemische corticosteroïden of procaïnamide:**
Gelijktijdig gebruik met ACE-remmers kan de kans op leukopenie vergroten (zie rubriek 4.4).

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

- **Sympathomimetica:** Sympathomimetica kunnen de antihypertensieve effecten van ACE-remmers verminderen.

- **Goud:** nitritoïde reacties (symptomen zoals rood worden van het gezicht, misselijkheid, braken en hypotensie) zijn zelden gemeld bij patiënten die ook behandeld werden met goudinjecties (natriumaurothiomalaat) in combinatie met een behandeling met een ACE-remmer, waaronder perindopril.

Met betrekking tot indapamide:

Gelijktijdig gebruik waarbij extra voorzichtigheid geboden is:

- **Geneesmiddelen die torsade de pointes kunnen veroorzaken:** in verband met het risico op hypokaliëmie, moet indapamide voorzichtig worden toegediend bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die torsade de pointes kunnen veroorzaken, zoals, maar niet beperkt tot:

- klasse Ia-antiarritmica (bijv. kinidine, hydrokinidine, disopyramide),
- klasse III-antiarritmica (bijv. amiodaron, dofetilide, ibutilide, bretylium, sotalol),
- bepaalde antipsychotica
fenthiazinen (bijv. chloorpromazine, cyamemazine, levomepromazine, thioridazine, trifluoperazine),
benzamiden (bijv. amisulpiride, sulpiride, sultopide, tiapride),
butyrofenonen (droperidol, haloperidol),
andere antipsychotica (bijv. pimozide),
andere middelen (bijv. bepridil, cisapride, difemanil, erytromycine i.v., halofantrine, mizolastine, moxifloxacin, pentamidine, sparfloxacine, vincamine i.v., methadon, astemizol, terfenadine).
Preventie van lage kaliumspiegels en indien nodig correctie: monitoring van het QT-interval.

- **Kaliumverlagende geneesmiddelen:** amfotericine B (intraveneus), glucocorticoiden en mineralocorticoiden (systemisch), tetracosactide, stimulerende laxantia: verhoogd risico op lage kaliumspiegels (additief effect).
Monitoring van kaliumspiegels en indien nodig correctie: in geval van behandeling met digitalis is bijzondere aandacht geboden. Gebruik niet-stimulerende laxantia.

- **Digitalispreparaten:** hypokaliëmie en/of hypomagnesiëmie versterken de toxische effecten van digitalis. Monitoring van plasmakalium, magnesium en ECG en, indien nodig, aanpassing van de behandeling, wordt aanbevolen.

- **Allopurinol:** gelijktijdige behandeling met indapamide kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties op allopurinol verhogen.

Gelijktijdig gebruik waarbij enige voorzichtigheid geboden is:

- **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, vooral van lisdiuretica. Gebruik geen metformine wanneer de plasmacreatinewaarden hoger zijn dan 15 mg/l (135 micromol/l) bij mannen en 12 mg/l (110 micromol/l) bij vrouwen.

- **Jodiumhoudende contrastmedia:** In gevallen van dehydratie door gebruik van diuretica is er een verhoogd risico op acuut nierfalen, vooral bij toepassing van hoge doses jodiumhoudende contrastmedia. De patiënt moet worden gerehydrateerd voordat het jodiumhoudende middel wordt toegediend.

- **Calcium(zouten):** Risico op verhoogde calciumspiegels als gevolg van een verminderde uitscheiding van calcium in de urine.

- **Ciclosporine, tacrolimus:** Risico op verhoogde creatininespiegels zonder verandering van de ciclosporineconcentratie in de circulatie, zelfs zonder 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 afzonderlijke componenten van dit product op zwangerschap en borstvoeding, wordt het gebruik van Perindopril tert-butylamine/Indapamide Glenmark niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Perindopril tert-butylamine/Indapamide Glenmark is gecontraïndiceerd gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap.

Perindopril tert-butylamine/Indapamide Glenmark wordt niet aanbevolen tijdens het geven van borstvoeding. Een beslissing dient genomen te worden om hetzij de borstvoeding, hetzij de behandeling met Perindopril tert-butylamine/Indapamide Glenmark te staken, waarbij het belang van deze behandeling voor de moeder in aanmerking genomen dient te worden.

Zwangerschap:

In verband met 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 rubrieken 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 foetaletoxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydramnie, achterstand in schedelverharding) en neonataletoxiciteit (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 rubrieken 4.3 en 4.4).

In verband met 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, wat 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 Glenmark wordt niet aanbevolen tijdens het geven van borstvoeding.

In verband met perindopril:

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van perindopril tijdens het geven van borstvoeding, wordt perindopril 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.

In verband met 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 tijdens de borstvoedingsperiode in verband zijn gebracht met vermindering of zelfs onderdrukking van de melksecretie. 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 twee werkzame stoffen, afzonderlijk of gecombineerd in Perindopril tert-butylamine/Indapamide Glenmark, hebben geen directe invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bij sommige patiënten kunnen zich echter reacties in verband met een bloeddrukdaling voordoen, vooral in het begin van de behandeling of bij combinatie met een ander antihypertensivum.

Hierdoor kan het vermogen om (auto) te rijden of machines te bedienen verstoord worden.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De toediening van perindopril remt het renine-angiotensine-aldosteronsysteem en vermindert doorgaans het kaliumverlies door indapamide. Twee procent van de patiënten die met Perindopril tert-butylamine/Indapamide Glenmark worden behandeld, krijgt 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, overgevoelighedsreacties, 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 ($< 1/10.000$) en onbekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens).

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie	
		Perindopril	Indapamide
Infecties en parasitaire aandoeningen	Rhinitis	Zeer zelden	-
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Eosinofilie	Soms*	-
	Agranulocytose (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Zeer zelden
	Aplastische anemie	-	Zeer zelden
	Pancytopenie	Zeer zelden	-
	Leukopenie	Zeer zelden	Zeer zelden
	Neutropenie (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-
	Hemolytische anemie	Zeer zelden	Zeer zelden
	Trombocytopenie (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Zeer zelden
Endocriene aandoeningen	Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)	Zelden	
Immuunsysteem-aandoeningen	Overgevoelighedsreacties (voornamelijk dermatologisch, bij personen met aanleg voor allergische en astmatische reacties)	-	Vaak
Voedings- en stofwisselings-	Hypoglykemie (zie rubrieken 4.4 en 4.5)	Soms*	-

stoornissen	Hyperkaliëmie, omkeerbaar bij stopzetting (zie rubriek 4.4)	Soms*	-
	Hyponatriëmie (zie rubriek 4.4)	Soms*	Soms
	Hypercalciëmie	-	Zeer zelden
	Hypokaliëmie (zie rubriek 4.4)	-	Vaak
	Hypochloremie		Zelden
	Hypomagnesiëmie		Zelden
Psychische stoornissen	Veranderde stemming	Soms	-
	Slaapstoornis	Soms	-
	Verwardheid	Zeer zelden	-
	Depressie	Soms	-
Zenuwstelsel-aandoeningen	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
	Myopie (zie rubriek 4.4)	-	Niet bekend
	Acuut nauwe-kamerhoekglaucoom	-	Niet bekend
	Choroidale effusie	-	Niet bekend
	Wazig zien	-	Niet bekend
Evenwichtsorgaan-	Vertigo	Vaak	Zelden

en ooraandoeningen	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
Bloedvat-aandoeningen	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-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Hoesten (zie rubriek 4.4)	Vaak	-
	Dyspneu	Vaak	-
	Bronchospasme	Soms	-
	Eosinofiele pneumonie	Zeer zelden	-
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Buikpijn	Vaak	-
	Constipatie	Vaak	Zelden
	Diarree	Vaak	-
	Dyspepsie	Vaak	-
	Misselijkheid	Vaak	Zelden
	Braken	Vaak	Soms
	Droge mond	Soms	Zelden
	Pancreatitis	Zeer zelden	Zeer zelden
Lever- en	Hepatitis (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Niet bekend

gelaandoeningen	Abnormale leverfunctie	-	Zeer zelden
Huid- en onderhuid-aandoeningen	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	-
	Fotosensibiliteitsreactie	Soms*	Niet bekend
	Pemfigoïd	Soms*	-
	Verergering van psoriasis	Zelden*	-
	Erythema multiforme	Zeer zelden	-
	Toxische epidermale necrolyse	-	Zeer zelden
	Syndroom van Stevens-Johnson	-	Zeer zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Spierspasmen	Vaak	Niet bekend
	Mogelijke verergering van reeds aanwezige acute gedissemineerde lupus erythematosus	-	Niet bekend
	Artralgie	Soms*	-
	Myalgie	Soms*	-
	Spierzwakte	-	Niet bekend
	Rabdomyolyse	-	Niet bekend
Nier- en urineweg-aandoeningen	Nierinsufficiëntie	Soms	-
	Anurie/oligurie	Zelden	-
	Acuut nierfalen	Zelden	Zeer zelden
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen	Erectiele disfunctie	Soms	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-	Asthenie	Vaak	-
	Pijn op de borst	Soms*	-
	Malaise	Soms*	-

stoornissen	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.

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 nationale meldsysteem zoals vermeld in Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb Website:

www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

De meest waarschijnlijke bijwerking bij overdosering is hypotensie, die soms gepaard gaat met misselijkheid, braken, krampen, slaperigheid, verwardheid, oligurie die zich kan ontwikkelen tot anurie (als gevolg van hypovolemie). Verstoring van de zout- en waterbalans (lage natriumspiegels, lage kaliumspiegels) kan optreden.

Behandeling

De eerste te nemen maatregelen bestaan uit een snelle eliminatie van het ingenomen middel/de ingenomen middelen door maagspoeling en/of toediening van geactiveerde kool, gevolgd door herstel van de water- en elektrolytenbalans tot normale waarden op een gespecialiseerde afdeling.

Sterke bloeddrukdaling kan worden behandeld door de patiënt op de rug te leggen met het hoofd omlaag. Indien nodig kan een intraveneuze infusie met isotone fysiologische zoutoplossing worden toegediend of een andere methode van volume-expansie worden toegepast.

Perindopriilaat, de werkzame vorm van perindopril, kan door middel van 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 Glenmark is een combinatie van perindopril tert-butylaminezout, een remmer van angiotensine omzettend enzym, en indapamide, een chloorsulfamoyl-diureticum. Het middel ontleent zijn farmacologische eigenschappen aan de afzonderlijke componenten en aan de additieve synergistische werking door de combinatie van beide middelen.

Werkingsmechanisme

Met betrekking tot Perindopril tert-butylamine/Indapamide Glenmark

Perindopril tert-butylamine/Indapamide Glenmark zorgt voor een additieve synergie van de antihypertensieve effecten van de beide componenten.

Met betrekking tot perindopril:

Perindopril is een remmer van het angiotensineconverterendenzym (ACE-remmer) dat angiotensine I omzet in angiotensine II, een vaatvernauwende stof. Daarnaast stimuleert het enzym de aldosteronafgifte vanuit de bijnierschors en stimuleert het de afbraak van bradykinine, een vaatverwijdende stof, tot onwerkzame heptapeptiden.

Dit leidt tot:

- een afname van de aldosteronafgifte,
- een stijging van de activiteit van renine in plasma door het ontbreken van een negatieve terugkoppeling door aldosteron,

- een vermindering van de totale perifere weerstand (TPR) met een preferentiële werking op het vaatbed in spieren en nieren, zonder dat dit gepaard gaat met zout- en waterretentie of reflex tachycardie, bij chronische behandeling.

Het antihypertensieve effect van perindopril doet zich ook voor bij patiënten met lage of normale renineconcentraties. Perindopril oefent zijn werking uit via perindopriilaat, zijn werkzame metaboliet. De andere metabolieten zijn niet werkzaam.

Perindopril vermindert de hartarbeid:

- door het vaatverwijdende effect op de aderen, waarschijnlijk veroorzaakt door veranderingen in de metabolisering van prostaglandinen: vermindering van de preload,
- door vermindering van de totale perifere weerstand: vermindering van de afterload.

Uit onderzoeken bij patiënten met hartfalen bleek:

- een daling van de vullingsdruk in het linker- en rechterventrikel,
- een afname van de perifere vaatweerstand,
- een toename van het hartminuutvolume en een verbetering van de hartindex,
- een toename van de lokale doorbloeding in spierweefsel.

Resultaten van inspanningstests vertoonden ook een verbetering.

Met betrekking tot indapamide:

Indapamide is een sulfonamidederivaat met een indolring en is farmacologisch verwant aan thiazidediuretica. Indapamide remt de reabsorptie van natrium in het corticale verdunningssegment. Het versterkt de uitscheiding van natrium en chloriden en in mindere mate de uitscheiding van kalium en magnesium in de urine, waardoor de urineproductie toeneemt en een antihypertensieve werking optreedt.

Farmacodynamische effecten

Met betrekking tot Perindopril tert-butylamine/Indapamide Glenmark:

Ongeacht de leeftijd van de hypertensieve patiënt heeft Perindopril tert-butylamine/Indapamide Glenmark een dosisafhankelijk antihypertensief effect op de diastolische en systolische arteriële bloeddruk in liggende of staande houding. Dit antihypertensieve effect houdt 24 uur aan. De bloeddrukdaling wordt binnen één maand bereikt, zonder tachyfylaxie; stopzetting van de behandeling heeft geen reboundeffect. Tijdens klinische onderzoeken produceerde gelijktijdige toediening van perindopril en indapamide synergistische antihypertensieve effecten ten opzichte van toediening van de geneesmiddelen afzonderlijk.

Het effect van de lage-dosiscombinatie Perindopril tert-butylamine/Indapamide Glenmark op de 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 tert-butylamine 2 mg (equivalent met 2,5 mg perindoprilarginine)/indapamide 0,625 mg of naar enalapril 10 mg éénmaal daags gedurende een jaar behandeling. De dosis werd afhankelijk van de bloeddruk aangepast naar

perindopriltert-butylamine 8 mg (equivalent met 10 mg perindoprilarginine) en indapamide 2,5 mg of enalapril 40 mg éénmaal daags. Slechts 34% van de onderzochte personen bleef behandeld met perindopriltert-butylamine 2 mg (equivalent met 2,5 mg perindoprilarginine)/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) in de gehele gerandomiseerde patiëntenpopulatie.

Het verschil tussen beide groepen in de verandering van LVMI was - 8,3 (95% BI (-11,5, -5,0), p < 0,0001).

Een beter effect op LVMI werd bereikt met een hogere dosering perindopril/indapamide dan toegestaan voor perindopril/indapamide 2,5 mg/0,625 mg en perindopril/indapamide 5 mg/1,25 mg.

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

Met betrekking tot perindopril:

Perindopril is werkzaam bij alle gradaties van hypertensie: licht tot matig of ernstig. Een daling van de systolische en diastolische arteriële bloeddruk werd waargenomen in liggende en staande houding.

De antihypertensieve werking van een enkelvoudige dosis is het hoogst na 4 tot 6 uur en houdt langer dan 24 uur aan. Na 24 uur is er een hoge mate van resterende blokkade van het angiotensine converterend enzym, ongeveer 80%. Bij patiënten die respons vertonen, wordt na één maand een genormaliseerde bloeddruk bereikt die gehandhaafd blijft zonder tachyfylixie. Stopzetting van de behandeling gaat niet gepaard met een reboundeffect op de hypertensie.

Perindopril heeft vaatverwijdende eigenschappen en herstelt de elasticiteit van de grote arteriële aftakkingen, corrigeert histomorfometrische veranderingen in weerstandsarteriën en vermindert linkerventrikelhypertrofie. Indien nodig leidt toevoeging van een thiazidediureticum tot een additieve synergie.

De combinatie van een ACE-remmer met een thiazidediureticum vermindert het risico op hypokaliëmie, die bestaat bij gebruik van alleen het diureticum.

Met betrekking tot indapamide:

Indapamide als monotherapie heeft een antihypertensief effect dat 24 uur aanhoudt. Dit effect doet zich voor bij doses met een minimaal diuretische effect. De antihypertensieve werking is evenredig aan een verbetering van de arteriële compliantie en een vermindering van de totale en arteriolaire perifere vaatweerstand.

Indapamide vermindert linkerventrikelhypertrofie.

Boven een bepaalde dosis thiazidediureticum en aan thiazide verwante diuretica bereikt het antihypertensieve effect een plateau terwijl de bijwerkingen blijven toenemen. Als de behandeling niet effectief is, mag de dosis niet worden verhoogd.

Bovendien is aangetoond dat indapamide op korte, middellange en lange termijn bij hypertensiepatiënten: - geen effect heeft op de vetstofwisseling: triglyceriden, LDL-cholesterol en HDL-cholesterol,

- geen effect heeft op de koolhydraatstofwisseling, zelfs niet bij hypertensieve patiënten met diabetes.

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS), gegevens uit klinische trials:

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 gebruikt 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. CV mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

Pediatriesch gebruik

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Perindopril tert-butylamine/Indapamide Glenmark bij kinderen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Met betrekking tot Perindopril tert-butylamine/Indapamide Glenmark:

De gelijktijdige toediening van perindopril en indapamide heeft geen invloed op hun farmacokinetische eigenschappen in vergelijking met toediening van de middelen afzonderlijk.

Met betrekking tot perindopril:

Absorptie en biologische beschikbaarheid

Na orale toediening vindt de absorptie snel plaats en wordt de piekconcentratie binnen 1 uur bereikt. De plasmahalfwaardetijd van perindopril bedraagt 1 uur.

Aangezien inname van voedsel de omzetting in perindopriilaat en dus de biologische beschikbaarheid vermindert, moet perindopril tert-butylaminezout oraal worden toegediend in een enkelvoudige dagelijkse dosis 's morgens vóór een maaltijd.

Distributie

Het verdelingsvolume bedraagt ongeveer 0,2 l/kg voor niet-gebonden perindopriilaat. De eiwitbinding van perindopriilaat aan plasma-eiwitten bedraagt 20%, voornamelijk aan het angiotensineconverterend enzym, maar is afhankelijk van de concentratie.

Biotransformatie

Perindopril is een prodrug. Zevenentwintig procent van de toegediende perindopriildosis bereikt de bloedstroom als de werkzame metaboliet perindopriilaat. Naast het werkzame perindopriilaat heeft perindopril nog vijf metabolieten die alle onwerkzaam zijn. De piekplasmaconcentratie van perindopriilaat wordt bereikt binnen 3 tot 4 uur.

Eliminatie

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

Lineariteit/non-lineariteit

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

Speciale patiëntengroepen

Ouderen:

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

Nierinsufficiëntie:

Doseringsaanpassing bij nierfalen is wenselijk, afhankelijk van de ernst van de functiestoornis (creatinineklaring).

In geval van dialyse:

De klaring van perindopriilaat bij dialyse is gelijk aan 70 ml/min.

Cirrose:

Perindopril heeft een veranderde kinetiek bij patiënten met cirrose: de klaring van het moedermolecuul via de lever is met de helft verminderd. De hoeveelheid gevormd perindopriilaat vermindert echter niet, waardoor dosisaanpassing niet nodig is (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Met betrekking tot indapamide:

Absorptie

Indapamide wordt snel en volledig uit het spijsverteringskanaal geabsorbeerd. De piekplasmaconcentratie wordt bij de mens ongeveer één uur na orale toediening van het middel bereikt.

Distributie

De plasma-eiwitbinding bedraagt 79 %.

Biotransformatie en eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 14 tot 24 uur (gemiddeld 18 uur). Na herhaalde toediening treedt geen accumulatie op. Uitscheiding vindt voornamelijk in de vorm van inactieve metabolieten plaats via urine (70 % van de dosis) en ontlasting (22 %).

Speciale patiëntengroepen

Nierinsufficiëntie:

De farmacokinetiek is onveranderd bij patiënten met nierinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De toxiciteit van de combinatie van perindopril en indapamide is licht hoger dan die van zijn afzonderlijke componenten. Bij ratten lijken de renale effecten niet te worden versterkt. Bij honden leidt de combinatie echter tot gastro-intestinale toxiciteit, terwijl de toxische effecten op het moederdier bij de rat ernstiger lijken (in vergelijking met perindopril).

Deze bijwerkingen doen zich echter voor bij doses die, in vergelijking met de gebruikte therapeutische doses, binnen een zeer duidelijke veiligheidsmarge vallen.

Uit preklinische onderzoeken met perindopril en indapamide afzonderlijk bleek geen genotoxisch of carcinogeen potentieel. Uit reproductietoxicologische studies bleek geen embryotoxiciteit of teratogeniteit, en de vruchtbaarheid was niet verminderd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Colloidaal silica
Cellulose, microkristallijn
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar
2 maanden na eerste opening van het gelaagde zakje met de blisterverpakkingen

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor 2mg en 4mg: PVC/PVdC-Aluminium blisterverpakkingen:
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
Indien ongeopend heeft dit geneesmiddel geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.
Als het gelaagde zakje eenmaal is geopend, moeten de blisterverpakkingen bewaard worden in de omdoos beneden 30°C.

Voor 4mg: Aluminium-Aluminium blisterverpakkingen:
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voor 2mg en 4mg: PVC/PVdC-Aluminium blisterverpakkingen:
De tabletten zijn verpakt in PVC/PVdC-Aluminium blisterverpakkingen met een beschermende aluminium zak, inclusief een vochtabsorbeerd middel ter bescherming tegen vocht. Het droogmiddel mag niet worden ingeslikt.

Voor 4mg: Aluminium-Aluminium blisterverpakkingen:
De tabletten zijn verpakt in Aluminium-Aluminium blisterverpakkingen in een doos.

Verpakkingen:

2 mg/0,625 mg tablet: 20, 30, 90 en 100 tabletten.

4 mg/1,25 mg tablet: 30, 90 en 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell
Duitsland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 104334 Perindopril tert-butylamine/Indapamide Glenmark 2/0,625 mg, tabletten

RVG 104335 Perindopril tert-butylamine/Indapamide Glenmark 4/1,25 mg, tabletten

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 september 2011

Datum van laatste verlenging: 20 mei 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 6.4 en 6.5: 8 april 2024