

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 8 MG/2,5 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 10 september 2024

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Perindopril tert-butylamine/Indapamide 8 mg/2,5 mg Teva, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 8 mg perindopril tert-butylamine, overeenkomend met 6,676 mg perindopril, en 2,5 mg indapamide.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 123,06 mg lactosemonohydraat (overeenkomend met 116,91 mg lactose).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte tot gebroken witte, capsulevormige biconvexe tabletten met een breukgleuf aan één zijde en een blanco andere zijde.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Perindopril tert-butylamine/Indapamide 8 mg/2,5 mg Teva is geïndiceerd als substitutie therapie voor de behandeling van essentiële hypertensie bij patiënten die al onder behandeling zijn met perindopril en indapamide gelijktijdig gegeven in dezelfde dosering.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De gebruikelijke dosering is één tablet Perindopril tert-butylamine/Indapamide 8 mg/2,5 mg Teva per dag als eenmalige dosis, bij voorkeur 's morgens en voor de maaltijd in te nemen.

Speciale populaties

Ouderen (zie rubriek 4.4)

Bij ouderen moet het plasma creatinine aangepast worden aan leeftijd, gewicht en geslacht. Oudere

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 8 MG/2,5 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 10 september 2024

Bladzijde : 2

patiënten kunnen behandeld worden als de nierfunctie normaal is en nadat de bloeddrukrespons gecontroleerd is.

Nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4)

Bij een ernstige en matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring lager dan 60 ml/min) is de behandeling gecontra-indiceerd.

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.

Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing vereist.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Perindopril tert-butylamine/Indapamide 8 mg/2,5 mg Teva bij kinderen en jongeren zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Perindopril tert-butylamine/Indapamide 8 mg/2,5 mg Teva mag niet bij kinderen en jongeren worden gebruikt.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De tablet dient ingenomen te worden met een voldoende hoeveelheid vloeistof (bijv. één glas water).

4.3 Contra-indicaties

Met betrekking tot perindopril

- Overgevoeligheid voor perindopril of andere ACE-remmers.
- Een voorgeschiedenis van angio-oedeem (Quincke-oedeem) na eerdere behandeling met een ACE-remmer (zie rubriek 4.4).
- Erfelijk/idiopathisch angio-oedeem.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Gelijktijdig gebruik van Perindopril tert-butylamine/Indapamide 8 mg/2,5 mg Teva met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd 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. 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).
- Aanzienlijk 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 en matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring lager dan 60 ml/min).
- Hepatische encefalopathie.

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 8 MG/2,5 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 10 september 2024

Bladzijde : 3

- Ernstige leverfunctiestoornis.
- Hypokaliëmie.

Met betrekking tot Perindopril tert-butylamine/Indapamide 8 mg/2,5 mg Teva

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

Omdat er onvoldoende therapeutische ervaring is dient Perindopril tert-butylamine/Indapamide 8 mg/2,5 mg Teva 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

Lithium

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

Met betrekking tot perindopril

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

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van het RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder toezicht van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

Kaliumsparende geneesmiddelen, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers

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

Neutropenie/agranulocytose/trombocytopenie/anemie

Neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie 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

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 8 MG/2,5 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 10 september 2024

Bladzijde : 4

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 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 die gevallen waarin de zwelling beperkt bleven tot het gezicht en de lippen loste de aandoening zich in het algemeen op zonder behandeling, alhoewel antihistaminica bruikbaar waren bij het doen verdwijnen van de symptomen.

Angioneurotisch 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 moeten maatregelen genomen worden om zeker te zijn van een open luchtweg.

Er is melding gemaakt dat negroïde patiënten die ACE-remmers gebruiken een grotere kans op het krijgen van angio-oedeem hebben dan niet-negroïde 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).

Oedeem in de ingewanden werd zelden gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met een ACE-remmer. Deze patiënten hadden 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. Angio-oedeem werd gediagnosticeerd door methodes met abdominale CT-scan, of een echo of tijdens een operatie en de symptomen verdwenen na het staken met de behandeling met ACE-remmers. Intestinaal angio-oedeem moet opgenomen worden in de differentiaaldiagnose bij patiënten die ACE-remmers gebruiken en die abdominale pijn vertonen.

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 8 MG/2,5 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 10 september 2024

Bladzijde : 5

De combinatie van perindopril met sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege een verhoogd risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.3). Sacubitril/valsartan mag tot 36 uur na het innemen van de laatste dosis perindopril niet worden gestart. Als de behandeling met sacubitril/valsartan wordt gestopt, mag er tot 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan niet met de behandeling met perindopril worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met NEP-remmers (bijv. racecadotril), mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en gliptinen (bijv. linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) kan 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 te voren, van de ACE-remmer behandeling bij patiënten die zowel ACE-remmer behandeling als desensibilisatiebehandeling nodig hebben.

Anafylactische reacties tijdens LDL-afereze

Zelden ervaren patiënten die ACE-remmers gebruikten tijdens low density lipoproteïne (LDL)-afereze met dextranulfaat 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 dialyse membraan of een andere klasse antihypertensieve middel te gebruiken.

Primair aldosteronisme

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

Zwangerschap

Een behandeling met ACE-remmers mag niet tijdens een zwangerschap worden gestart. Tenzij de verdere inname van ACE-remmers als noodzakelijk wordt beschouwd, moeten patiënten die een zwangerschap plannen overschakelen op alternatieve antihypertensieve behandelingen met een

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 8 MG/2,5 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 10 september 2024

Bladzijde : 6

bewezen veiligheidsprofiel tijdens de zwangerschap. Wanneer een zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk worden gestopt en, indien mogelijk, moet een alternatieve behandeling worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Met betrekking tot indapamide

Hepatische encefalopathie

Bij een verminderde leverfunctie kunnen thiaziden en daaraan 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

Er is melding gemaakt van gevallen van fotosensibiliteitsreacties met thiaziden en gerelateerde thiazide diuretica (zie rubriek 4.8). Als er een fotosensibiliteitsreactie optreedt tijdens de behandeling is het aan te raden de behandeling te staken. Als het noodzakelijk geacht wordt het diureticum op nieuw toe te dienen, dan is het aan raden om de aan de zon of kunstmatige UVA blootgestelde delen te beschermen.

Voorzorgen bij gebruik

Vaak voorkomend bij perindopril en indapamide

Nierfunctiestoornis

Bij ernstige en matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 60 ml/min) is de behandeling gecontra-indiceerd.

Bij bepaalde hypertensiepatiënten zonder bestaande duidelijke nierlaesies, bij wie functionele nierfunctiestoornis 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. Nierfunctiestoornis is vooral gemeld bij patiënten met ernstig hartfalen of een onderliggende nierziekte, bijvoorbeeld nierarteriostenose.

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

Hypotensie en water- en elektrolytendepletie

Er is kans op plotselinge bloeddrukdaling als er reeds natriumdepletie bestaat (met name bij mensen met nierarteriostenose). 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.

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 8 MG/2,5 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 10 september 2024

Bladzijde : 7

Bij duidelijke 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 gecontra-indiceerd.

Nadat bloedvolume en bloeddruk weer op een aanvaardbaar niveau zijn gebracht kan de behandeling worden hervat met een lagere dosis, of met slechts een van de werkzame bestanddelen.

Kaliumspiegels

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

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 patiënten

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

Kans op arteriële hypotensie en/of nierfunctiestoornis (in geval van hartfunctiestoornis, water- en elektrolytendepletie, etc...)

Soms werd een aanzienlijke stimulatie van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem waargenomen, vooral tijdens sterke depletie van water en zouten (streng natriumbepert dieet of langdurige behandeling met diuretica) bij patiënten die aanvankelijk een lage bloeddruk hadden, patiënten met nierarteriostenose, 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 nierfunctiestoornis. 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

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 8 MG/2,5 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 10 september 2024

Bladzijde : 8

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. Behandeling met Perindopril tert-butylamine/Indapamide 8 mg/2,5 mg Teva is niet geschikt voor patiënten met een bekende of vermoede nierarteriestenose omdat de behandeling in een ziekenhuis gestart moet worden met een lagere dosis dan die van Perindopril tert-butylamine/Indapamide Teva.

Hartfalen/ernstige hartinsufficiëntie

Voor patiënten met ernstige hartinsufficiëntie (klasse IV) is behandeling met Perindopril tert-butylamine/Indapamide 8 mg/2,5 mg Teva niet geschikt, omdat de behandeling onder medisch toezicht moet worden begonnen met een lagere aanvangsdosering. Een behandeling met bètablokkers bij hypertensiepatiënten met coronair insufficiëntie moet niet worden gestopt: de ACE-remmer moet aan de bètablokkerbehandeling worden toegevoegd.

Diabetespatiënten

Bij patiënten met insulineafhankelijke diabetes mellitus (spontane neiging tot verhoogde kaliumspiegels) is behandeling met Perindopril tert-butylamine/Indapamide 8 mg/2,5 mg Teva niet geschikt, omdat de behandeling onder medisch toezicht moet worden begonnen met een lagere aanvangsdosis. De bloedglucosespiegel moet nauwkeurig gecontroleerd worden bij diabetes patiënten die al eerder behandeld zijn met orale antidiabetesmedicijnen of insuline, met name gedurende de eerste maand van behandeling met een ACE-remmer (zie rubriek 4.5).

Etnische verschillen

Evenals bij andere ACE-remmers, is perindopril blijkbaar minder effectief in het verlagen van de bloeddruk bij donkergekleurde patiënten dan bij blanke mensen, mogelijk vanwege een hogere prevalentie van lage renine status 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

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 8 MG/2,5 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 10 september 2024

Bladzijde : 9

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

Bij sommige patiënten is een verhoging van het kaliumgehalte in het serum waargenomen 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 nierfunctiestoornis, verslechtering van de nierfunctie, leeftijd (> 70 jaar), diabetes mellitus, tussentijdse events, met name dehydratie, acute cardiale decompensatie, metabolisme acidose en gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, eplerenon, triamteren, amiloride...), kaliumsupplementen of kaliumhoudende zoutvervangers, of patiënten die andere medicijnen gebruiken die in verband worden gebracht met een verhoogd serumkalium (bijv. heparines, cotrimoxazol, ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol, andere ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten, acetylsalicylzuur ≥ 3 g/dag, COX-2-remmers en niet-selectieve NSAID's, immunosuppressiva zoals ciclosporine of tacrolimus, trimethoprim) en met name aldosteron-antagonisten of angiotensinereceptorblokkers.

Het gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica of kaliumhoudende zoutvervangers kan leiden tot significante verhoging van de serumkaliumspiegel met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Hyperkaliëmie kan ernstige, soms dodelijke aritmie 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 bovengenoemde geneesmiddelen noodzakelijk wordt geacht, moet er voorzichtigheid geboden worden en regelmatige controle van de serumkaliumspiegel plaatsvinden (zie rubriek 4.5).

Met betrekking tot indapamide

Water- en elektrolytenbalans

Natriumspiegels

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

Kaliumspiegels

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 8 MG/2,5 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 10 september 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 10

Kaliumdepletie met hypokaliëmie is een belangrijk risico bij het gebruik van thiaziden en thiazide verwante diuretica. Hypokaliëmie kan spierstoornissen veroorzaken. Er zijn gevallen van rhabdomyolyse gemeld, met name in verband met ernstige hypokaliëmie. De kans op verlaagde kaliumspiegels (<3,4 mmol/l) moet worden voorkomen bij bepaalde hoog 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. 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 congenitaal of iatrogeen is. 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.

Calciumspiegels

Thiaziden en aan thiazide 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 rubrieken 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 aan thiazide verwante diuretica zijn alleen optimaal effectief bij een normale of minimaal verminderde nierfunctie (plasmacreatininespiegels < 25 mg/l, ofwel 220 µmol/l bij volwassenen).

Bij ouderen moet bij het bepalen van de plasmacreatinine rekening worden gehouden met leeftijd, lichaamsgewicht en geslacht volgens de formule van 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

de creatininespiegel in het plasma in micromol/l

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 8 MG/2,5 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 10 september 2024

Bladzijde : 11

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

Hypovolemie als gevolg van vocht- en natriumverlies 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 functionele nierinsufficiëntie is tijdelijk en heeft bij mensen met een normale nierfunctie geen nadelige gevolgen, maar een bestaande nierfunctiestoornis 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 scherpte of oculaire pijn, meestal optredend binnen uren tot weken na de start van de inname van met 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 intraoculaire 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*: verhoging van het antihypertensieve effect. Bloeddruk controleren en de dosis van het antihypertensivum indien nodig aanpassen.
- *Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) (waaronder acetylsalicylzuur ≥ 3 g/dag)*: wanneer ACE-remmers afzonderlijk worden voorgeschreven met niet-steroïdaal anti-inflammatoire geneesmiddelen (bijv. acetylsalicylzuur in ontstekingsremmende doseringen, COX-2 remmers en niet-selectieve NSAID's) kan het antihypertensieve effect verminderen. Gelijktijdig

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 8 MG/2,5 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 10 september 2024

Bladzijde : 12

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.

Combinaties waarbij men voorzichtig moet zijn

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

Met betrekking tot perindopril

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

Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen

- Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd omdat dit het risico op angio-oedeem verhoogt (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Sacubitril/valsartan mag tot 36 uur na het innemen van de laatste dosis perindopril niet worden ingesteld. Perindopril-therapie mag tot 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan niet worden ingesteld (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 leiden tot een verhoogd risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die hyperkaliëmie induceren

- Hoewel de serumkaliumspiegel doorgaans binnen normale grenswaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met perindopril behandeld worden. 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 de combinatie van perindopril en de bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Indien gelijktijdig gebruik aangewezen is, moeten ze met voorzorg en frequentie controle van de serumkaliumspiegel gebruikt worden.

Gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 8 MG/2,5 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 10 september 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 13

- *Aliskiren*: bij patiënten met diabetes of nierinsufficiëntie, risico op hyperkaliëmie, vermindering van de nierfunctie en toename van cardiovasculair morbiditeit en mortaliteit.
- *Extracorporale 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 op 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 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. triamtereen, amiloride...), kalium(zouten)*: hyperkaliëmie (mogelijk 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 rubriek 'Combinaties waarbij men extra voorzichtig moet zijn'.

Combinaties waarbij men extra voorzichtig moet zijn

- *Antidiabetica (insuline, orale hypoglycemische middelen)*: uit epidemiologische studies is gebleken dat de gelijktijdige toediening van ACE-remmers en antidiabetica (insulines, orale hypoglycemische 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 een lage 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

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 8 MG/2,5 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 10 september 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 14

ACE-remmer wordt gestart, waarna een niet-kaliumsparend diureticum kan worden hervat, ofwel dient de ACE-remmer te worden gestart in een lage dosering die progressief wordt verhoogd. *Bij congestief hartfalen dat behandeld wordt met diuretica* dient de ACE-remmer te worden gestart in een zeer lage dosering, mogelijk na verlaging van de dosering van het betreffende niet-kaliumsparende diureticum.

In alle gevallen dient de nierfunctie (creatininespiegels) te worden gecontroleerd gedurende de eerste weken van de behandeling met de ACE-remmer.

- *Kaliumsparende diuretica (eplerenon, spironolacton)*: met eplerenon of spironolacton in doses van 12,5 mg tot 50 mg per dag en met lage doses ACE-remmers: bij de behandeling van hartfalen klasse II-IV (NYHA) met een ejectiefractie < 40%, en 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 gelijktijdig 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 corticosteroïden of procaïnamide*: gelijktijdige toediening van ACE-remmers kan de kans op leukopenie vergroten (zie rubriek 4.4).
- *Anesthetica*: ACE-remmers kunnen het hypotensieve effect van bepaalde anesthetica versterken (zie rubriek 4.4).
- *Sympathicomimetica*: sympathicomimetica kunnen de antihypertensieve effecten van ACE-remmers verminderen.
- *Goud*: 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. chlorpromazine, cyamemazine, levomepromazine, thioridazine, trifluoperazine),

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 8 MG/2,5 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 10 september 2024

Bladzijde : 15

- benzamides (bijv. amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride),
butyrofenonen (bijv. droperidol, haloperidol),
andere antipsychotica (bijv. pimozide),
andere middelen (bijv. bepridil, cisapride, difemanil, erytromycine IV, halofantrine, mizolastine, moxifloxacin, pentamidine, sparfloxacin, IV vincamine, methadon, astemizol, terfenadine).
Preventie van lage kaliumspiegels en zo nodig een correctie daarvan: controle van het QT-interval.
- *Kaliumverlagende middelen*: amfotericine B (IV route), glucocorticoïden en mineralocorticoïden (systemische route), tetracosactide, prikkelende laxemiddelen: verhoogde kans op lage kaliumspiegels (additief effect). Controle van de kaliumspiegels en zo nodig correctie daarvan; bij behandeling met digitalis is bijzondere aandacht vereist. Gebruik niet-prikkelende laxemiddelen.
 - *Digitalispreparaten*: een lage kaliumspiegel versterkt het toxisch effect van digitalis. Controleer het kaliumgehalte, maak een ECG en pas zo nodig de dosering aan.
 - *Allopurinol*: gelijktijdige behandeling met indapamide kan de incidentie van overgevoelighedsreacties 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 nierfunctiestoornis in verband met diureticagebruik, in het bijzonder van lisdiuretica. Gebruik geen metformine bij plasmacreatinineniveaus > 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 nierfunctiestoornis verhoogd, vooral bij gebruik van hoge doses geïodiseerd 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 8 mg/2,5 mg Teva wordt niet aanbevolen gedurende het eerste trimester van de zwangerschap. Perindopril tert-butylamine/Indapamide 8 mg/2,5 mg Teva is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap. Perindopril tert-butylamine/Indapamide 8 mg/2,5 mg Teva wordt niet aanbevolen tijdens de periode van borstvoeding. Een beslissing dient derhalve gemaakt te worden over het stoppen van het geven van

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 8 MG/2,5 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 10 september 2024

Bladzijde : 16

borstvoeding, danwel het stoppen met Perindopril tert-butylamine/Indapamide 8 mg/2,5 mg Teva. Hierbij dient rekening gehouden te worden met het belang van deze behandeling voor de moeder.

Zwangerschap

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 gecontra-indiceerd 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 het risico van 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. Tenzij het voortzetten van de ACE-remmer therapie noodzakelijk wordt geacht moeten patiënten die een zwangerschap plannen omgezet worden op een alternatieve anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient onmiddellijk de behandeling met ACE-remmers 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 ook 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 ook rubrieken 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 8 mg/2,5 mg Teva wordt niet aanbevolen tijdens de borstvoedingsperiode.

Met betrekking tot perindopril

Omdat geen informatie beschikbaar is over het gebruik van perindopril tijdens de borstvoeding, wordt

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 8 MG/2,5 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 10 september 2024

Bladzijde : 17

perindopril niet aanbevelen. Alternatieve behandelingen met een beter vastgesteld veiligheidsprofiel omtrent gebruik tijdens borstvoeding zijn aan te bevelen, met name bij neonaten en te vroeg geboren kinderen.

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 twee actieve stoffen, afzonderlijk of gecombineerd in Perindopril tert-butylamine/Indapamide 8 mg/2,5 mg Teva, hebben geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Bij sommige patiënten kunnen zich echter reacties in verband met een bloeddrukdaling voordoen, vooral in het begin van de behandeling of bij combinatie met een ander antihypertensivum.

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-aldosteronsysteem en kan kaliumverlies veroorzaakt door indapamide verminderen.

Zes procent van de patiënten die behandeld worden met Perindopril tert-butylamine/Indapamide 8 mg/2,5 mg Teva 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.

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 8 MG/2,5 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 10 september 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 18

- bij indapamide: 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 frequenties:

Zeervaa ($\geq 1/10$)

Vaa ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeervelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie	
		Perindopril	Indapamine
Infecties en parasitaire aandoeningen	Rhinitis	Zeervelden	-
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Eosinofilie	Soms*	-
	Agranulocytose (zie rubriek 4.4)	Zeervelden	Zeervelden
	Aplastische anemie	-	Zeervelden
	Pancytopenie	Zeervelden	-
	Leukopenie	Zeervelden	Zeervelden
	Neutropenie (zie rubriek 4.4)	Zeervelden	-
	Hemolytische anemie	Zeervelden	Zeervelden
	Trombocytopenie (zie rubriek 4.4)	Zeervelden	Zeervelden
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid (reacties, voornamelijk dermatologisch, bij personen met aanleg voor allergische en astmatische reacties)	-	Vaa
Endocriene aandoeningen	Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)	Zelden	-
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	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	-	Zeervelden
	Hypokaliëmie	-	Vaa
Psychische stoornissen	Veranderde stemming	Soms	-
	Slaapstoornis	Soms	-
	Depressie	Soms	-
	Verwardheid	Zeervelden	-

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 8 MG/2,5 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 10 september 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 19

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 kamerhoekglaucoom	-	Niet bekend
	Choroïdale effusie	-	Niet bekend
	Wazig zien	-	Niet bekend
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vertigo	Vaak	Zelden
	Tinnitus	Vaak	-
Hartaandoeningen	Hartkloppingen	Soms*	-
	Tachycardie	Soms*	-
	Angina pectoris (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-
	Aritmie (inclusief bradycardie, ventriculaire tachycardie, atriumfibrillatie)	Zeer zelden	Zeer zelden
	Myocardinfarct mogelijk secundair aan overmatige hypotensie bij patiënten met verhoogd risico (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-
	Torsade de pointes (mogelijk dodelijk) (zie 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-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoesten (zie rubriek 4.4)	Vaak	-
	Dyspneu	Vaak	-
	Bronchospasme	Soms	-
	Eosinofiele pneumonie	Zeer zelden	-
Maagdarmsstelselaandoeningen	Buikpijn	Vaak	-
	Constipatie	Vaak	Zelden
	Diarree	Vaak	-
	Dyspepsie	Vaak	-
	Misselijkheid	Vaak	Zelden

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 8 MG/2,5 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 10 september 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 20

	Braken	Vaak	Soms
	Droge mond	Soms	Zelden
	Pancreatitis	Zeer zelden	Zeer zelden
	Intestinaal angio-oedeem	Zeer zelden	-
Lever- en galaandoeningen	Hepatitis (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Niet bekend
	Abnormale leverfunctie	-	Zeer zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus	Vaak	-
	Huiduitslag	Vaak	-
	Maculopapulaire huiduitslag	-	Vaak
	Urticaria (zie rubriek 4.4)	Soms	Zeer zelden
	Angio-oedeem (zie rubriek 4.4)	Soms	Zeer zelden
	Purpura	-	Soms
	Hyperhidrose	Soms	-
	Fotosensitiviteitsreactie	Soms*	Niet bekend
	Pemfigoïd	Soms*	-
	Verergering van psoriasis	Zelden*	-
	Erythema multiforme	Zeer zelden	-
	Toxische epidermale necrolyse	-	Zeer zelden
	Syndroom van Stevens-Johnson	-	Zeer zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierspasmen	Vaak	Niet bekend
	Mogelijke verergering van reeds aanwezige acute gedissemineerde lupus erythematosus	-	Niet bekend
	Artralgie	Soms*	-
	Myalgie	Soms*	Niet bekend
	Spierzwakte	-	Niet bekend
	Rabdomyolyse	-	Niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen	Nierfalen	Soms	Zeer zelden
	Acuut nierfalen	Zelden	-
	Anurie/oligurie	Zelden*	-
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Erectiele disfunctie	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	-

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 8 MG/2,5 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 10 september 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 21

	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 de 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 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. Indien nodig 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).

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 8 MG/2,5 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 10 september 2024

Bladzijde : 22

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ACE-remmers, combinaties - perindopril en diuretica, ATC-code: C09BA04.

Perindopril tert-butylamine/Indapamide 8 mg/2,5 mg Teva is een combinatie van perindopril tert-butylaminezout, een remmer van het angiotensine converterend enzym, 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.

Werkinsmechanisme

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 reflachtachycardie voordoen.

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

Perindopril werkt via de werkzame metaboliët perindopriilaat. De andere metaboliëten 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 rechterventriël 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 verbeterden.

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 8 MG/2,5 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 10 september 2024

Bladzijde : 23

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 8 mg/2,5 mg Teva

Ongeacht de leeftijd van de patiënt heeft Perindopril tert-butylamine/Indapamide 8 mg/2,5 mg Teva bij hypertensie een dosisafhankelijk antihypertensief effect op de diastolische en systolische arteriële bloeddruk tijdens liggen en staan.

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 Teva 2 mg/0,625 mg, tabletten* en *Perindopril tert-butylamine/Indapamide Teva 4 mg/1,25 mg, 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 TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 8 MG/2,5 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 10 september 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 24

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 tachyfylaxie.

Stoppen van de behandeling leidt niet tot een reboundeffect op de hypertensie.

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

Eventuele toevoeging van een thiazide diureticum leidt tot een extra synergistisch effect.

De combinatie van een angiotensine converterend enzymremmer met een thiazide diureticum 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 24 uur aanhoudt. Dit effect doet zich voor bij een dosis met slechts een gering diuretisch effect.

De antihypertensieve werking is evenredig aan een verbetering van de arteriële compliantie en een vermindering van de totale en arteriolaire perifere vaatweerstand.

Indapamide vermindert de hypertrofie van de linker ventrikel.

Boven een bepaalde dosis van een thiazide diureticum of een aan thiazide verwant diureticum blijft het antihypertensieve effect constant, terwijl de bijwerkingen blijven toenemen. Als de behandeling niet effectief is, moet de dosis niet worden verhoogd.

Bovendien is aangetoond dat indapamide op korte, middellange en lange termijn bij hypertensiepatiënten:

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

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

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 8 MG/2,5 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 10 september 2024

Bladzijde : 25

farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen bij patiënten met diabetische nefropathie.

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

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Perindopril tert-butylamine/Indapamide 8 mg/2,5 mg Teva bij kinderen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Met betrekking tot Perindopril tert-butylamine/Indapamide 8 mg/2,5 mg 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 perindoprilaaat, en daarmee de biologische beschikbaarheid, vermindert, moet perindopril tert-butylamine '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 perindoprilaaat. De eiwitbinding van perindoprilaaat aan plasma-eiwitten is 20%, vooral aan het angiotensineconverterend enzym, maar is afhankelijk van de concentratie.

Biotransformatie

Perindopril is een prodrug. Zevenentwintig procent van de toegediende dosis perindopril bereikt de bloedbaan in de vorm van de actieve metaboliet perindoprilaaat. Behalve het actieve perindoprilaaat

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 8 MG/2,5 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 10 september 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 26

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 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.

Nierinsufficiëntie

Aanpassing van de dosering bij nierfunctiestoornis afhankelijk van de mate van verminderde werking (creatinineklaring) 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 perindoprialaat vermindert echter niet. Dosisaanpassing is daarom niet nodig (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Met betrekking tot indapamide

Absorptie

Indapamide wordt snel en volledig geresorbeerd uit het maagdarmkanaal.

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.

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 8 MG/2,5 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 10 september 2024

Bladzijde : 27

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

De farmacokinetische parameters blijven onveranderd bij patiënten met nierfunctiestoornis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De toxiciteit van Perindopril tert-butylamine/Indapamide 8 mg/2,5 mg 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 maagdarmkanaal en bij ratten tot maternotoxiciteit zonder teratogene effecten.

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, carcinogene of teratogene werking te bestaan.

Met betrekking tot perindopril

Er is geen mutageniteit waargenomen bij de *in vitro* of *in vivo* onderzoeken.

Bij chronische orale toxiciteitsonderzoeken (ratten en apen) is de nier het targetorgaan, met reversibele schade.

Voortplanting toxicologie onderzoeken (ratten, muizen, konijnen en apen) vertoonden geen teken van embryotoxiciteit of teratogeniciteit. Echter, angiotensine converterend enzymremmers, als klasse, hebben aangetoond ongunstige effecten teweeg te brengen bij late foetale ontwikkelingen, resulterend in foetale dood en congenitale effecten bij knaagdieren en konijnen: nierlaesies en een verhoging van peri- en postnatale mortaliteit zijn geobserveerd. Noch bij mannelijke, noch bij vrouwelijke ratten was de vruchtbaarheid verminderd.

Er is geen carcinogeniciteit waargenomen tijdens lange termijn onderzoeken bij ratten en muizen.

Met betrekking tot indapamide

De hoogste dosis oraal toegediend aan verschillende diersoorten (40 tot 8.000 maal de therapeutische dosis) vertoonden een verergering van de diuretische eigenschappen van indapamide. De belangrijkste symptomen van vergiftiging tijdens acute toxiciteitsonderzoeken met indapamide intraveneus toegediend of intraperitonaal waren gerelateerd aan de farmacologische werking van indapamide, d.w.z. bradypnoe en perifere vasodilatatie.

Uit reproductietoxicologische studies bleek geen embryotoxiciteit of teratogeniteit, en de vruchtbaarheid was niet verminderd.

Indapamide is negatief getest met betrekking tot mutagene en carcinogene eigenschappen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 8 MG/2,5 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 10 september 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 28

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose (E460i)
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies

De tabletten zijn verpakt in PA-Alu-PVC/Alu blisterverpakking.
Verpakkingsgroottes: 10, 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 en andere instructies

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

RVG 107051

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE/INDAPAMIDE 8 MG/2,5 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 10 september 2024

Bladzijde : 29

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 april 2011

Datum van laatste verlenging: 31 oktober 2014

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, 5.1, 5.2 en 5.3:
31 oktober 2024

0924.15v.LD