

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
	versie: januari 2025

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof met bekend effect:

Elke 2/0,625 mg tablet bevat 27,525 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

Perindopril tert-butylamine/Indapamide Viatris 2/0,625 mg tabletten zijn witte, capsulevormige, biconvexe tabletten met aan de ene zijde van tablet de inscriptie “P” aan de linkerkant van de breukstreep en “TP” aan de rechterkant van de breukstreep en op de andere zijde van de tablet de inscriptie “M” aan de linkerkant van de breukstreep en ‘1’ aan de rechterkant van de breukstreep.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1. Therapeutische indicaties

Perindopril tert-butylamine/Indapamide Viatris 2/0,625 mg tabletten zijn geïndiceerd voor essentiële hypertensie bij volwassenen.

#### 4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

De gebruikelijke dosering is één Perindopril tert-butylamine/Indapamide Viatris 2/0,625 mg tablet per dag als enkelvoudige dosis, bij voorkeur 's morgens en voor een maaltijd in te nemen.

Als de bloeddruk na een maand niet genormaliseerd is, kan de dosering verdubbeld worden.

#### Speciale populaties

*Ouderen (zie rubriek 4.4)*

De behandeling dient te beginnen met de normale dosering van één Perindopril tert-butylamine/Indapamide Viatris 2/0,625 mg tablet per dag.

*Nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4)*

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
	NL

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

Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 30-60 ml/min) dient de dosis maximaal één perindopril tert-butylamine/indapamide 2/0,625 mg tablet per dag zijn. Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 30-60 ml/min), wordt aanbevolen om de behandeling te starten met een adequate dosering van de vrije combinatie.

Bij patiënten met een creatinineklaring hoger dan of gelijk aan 60 ml/min is geen dosisaanpassing vereist. De gebruikelijke follow-up moet regelmatige controle van creatinine en kalium omvatten.

*Leverfunctiestoornis (zie rubriek 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.

*Pediatische populatie*

De veiligheid en werkzaamheid van perindopril tert-butylamine/indapamide in de pediatische populatie is nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Perindopril tert-butylamine/Indapamide Viatrix 2/0,625 mg tabletten dienen niet bij kinderen en adolescenten gebruikt te worden.

#### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

### **4.3. Contra-indicaties**

#### Met betrekking tot perindopril

- Overgevoeligheid voor de actieve stof of een andere ACE-remmers.
- Een voorgeschiedenis van angio-oedeem (Quincke-oedeem) na eerdere behandeling met een ACE-remmer (zie rubriek 4.4).
- Erfelijk/idiopatisch angio-oedeem.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Gelijktijdig gebruik van Perindopril tert-butylamine/Indapamide Viatrix met aliskiren-bevattende geneesmiddelen bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met Perindopril tert-butylamine/Indapamide Viatrix mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie ook rubriek 4.4 en 4.5).
- Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken (zie rubriek 4.5);
- Aanzienlijke bilaterale arteria renalis stenose of stenose van de arterie naar één enkele functionerende nier (zie rubriek 4.4).

#### Met betrekking tot indapamide

- Overgevoeligheid voor de actieve stof of andere sulfonamiden.
- Ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 30 ml/min).
- Hepatische encefalopathie.
- Ernstige leverfunctiestoornissen.
- Hypokaliëmie.
- In het algemeen wordt het gebruik van dit geneesmiddel ontraden in combinatie met niet-anti-aritmica die torsades de pointes kunnen veroorzaken (zie rubriek 4.5).
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
	NL

#### Met betrekking tot Perindopril tert-butylamine/Indapamide Viatrix

- Overgevoeligheid voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen

Omdat er onvoldoende therapeutische ervaring is, dient perindopril tert-butylamine/indapamide 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 laag gedoseerde combinatie Perindopril tert-butylamine/Indapamide Viatrix 2/0,625 mg is geen significante vermindering van bijwerkingen aangetoond in vergelijking met de laagst goedgekeurde doseringen van de afzonderlijke monocomponenten met uitzondering van hypokaliëmie (zie rubriek 4.8). Een verhoogde frequentie van idiosyncratische reacties kan niet worden uitgesloten als de patiënt gelijktijdig wordt blootgesteld aan twee antihypertensiva die nieuw voor hem zijn. Om dit risico zo klein mogelijk te houden, moet de patiënt zorgvuldig worden gecontroleerd.

##### *Lithium:*

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

##### Met betrekking tot perindopril

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

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

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

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

##### *Kaliumsparende geneesmiddelen, kaliumsupplementen of kalium bevattende zoutvervangers*

De combinatie van perindopril en kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumzouten wordt gewoonlijk niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

##### *Neutropenie/Agranulocytose/thrombocytopenie/Anemie*

Neutropenie/agranulocytose, thrombocytopenie en anemie zijn gemeld bij patiënten die ACE-remmers hebben gebruikt. Bij patiënten met een normale nierfunctie en geen andere complicaties komt neutropenie zelden voor. Perindopril moet met uiterste voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een collageenziekte, bij behandeling met immunosuppressant, bij behandeling met allopurinol of

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
	NL

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 moeten opgedragen worden om enig teken van infectie te melden (bijv. pijnlijke keel, koorts) (zie rubriek 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 gezicht, ledematen, lippen, tong, glottis en/of larynx gemeld bij patiënten die werden behandeld met ACE-remmers, waaronder perindopril (zie rubriek 4.8). Dit kan gebeuren op elk moment gedurende de behandeling. In zo'n geval moet de behandeling met perindopril onmiddellijk worden gestaakt en moet de patiënt nauwgezet gecontroleerd worden om ervan verzekerd te zijn dat de symptomen geheel verdwenen zijn voordat de patiënt ontslagen wordt. In het geval van zwellingen die alleen voorkomen op het gezicht en de lippen, verdwijnt dit normaal gesproken weer zonder behandeling, alhoewel antihistaminica geholpen hebben bij het verdwijnen van de klachten.

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

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

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).

In een enkel geval is oedeem in de ingewanden geconstateerd bij patiënten 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-esterasepeil normaal. Een diagnose van angio-oedeem werd gesteld d.m.v. procedures, inclusief een CT-scan van de ingewanden of ECHO of tijdens een operatie. De klachten verdwenen na het stoppen van de ACE-remmer. Ingewandenoedeem moet opgenomen worden in de differentiaaldiagnose van patiënten die ACE-remmers gebruiken en buikpijn hebben.

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege een verhoogd risico op angio-oedeem. Behandeling met sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis perindopril tert-butylamine/indapamine worden gestart. Behandeling met perindopril tert-butylamine/indapamine mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met 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

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
	NL

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 desensitisatie*

Er zijn geïsoleerde meldingen van patiënten die bij gebruik van ACE-remmers en een gelijktijdige desensitisatiebehandeling met Hymenopteragif (bijen, wespen) aanhoudende levensbedreigende anafylactische reacties doormaakten. ACE-remmers dienen met voorzichtigheid gebruikt te worden bij allergische patiënten die een desensitisatiebehandeling ondergaan. ACE-remmers dienen vermeden te worden bij patiënten die immunotherapie met antigif ondergaan. Deze reacties kunnen voorkomen worden door tijdelijke stopzetting, minstens 24 uur van te voren, van de ACE-remmerbehandeling bij patiënten die zowel ACE-remmerbehandeling als desensitisatiebehandeling nodig hebben.

#### *Anafylactische reacties tijdens LDL-afereze*

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

#### *Hemodialysepatiënten*

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

#### Met betrekking tot indapamide

##### *Hepatische encefalopathie*

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

##### *Fotosensibiliteit*

Gevalen 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

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
	NL

stoppen met de behandeling. Als het noodzakelijk geacht wordt om het diureticum opnieuw toe te dienen, dan is het aan te raden de aan de zon of aan kunstmatige UVA blootgestelde delen te beschermen.

### **Voorzorgen bij gebruik**

#### Vaak voorkomend bij perindopril en indapamide

##### *Nierfunctiestoornis*

Bij een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) is de behandeling gecontraïndiceerd.

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 dienen als gebruikelijke follow-up 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. Nierfalen is vooral gemeld bij patiënten met ernstig hartfalen of een onderliggende nierziekte, waaronder nierarteriostenose.

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

##### *Hypotensie en water- en zoutdepletie*

Er is kans op plotselinge bloeddrukdaling als er reeds natriumdepletie bestaat (met name bij mensen met nierarteriostenose). Er moet daarom stelselmatig worden gecontroleerd op klinische verschijnselen van water- en zoutdepletie; dit kan zich voordoen na diarree of braken. Bij zulke patiënten moeten de plasma-elektrolyten regelmatig worden gecontroleerd.

Bij ernstige hypotensie kan het nodig zijn een intraveneus infuus met een isotone fysiologische zoutoplossing te geven.

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

##### *Kaliumspiegels*

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

##### *Hulpstoffen*

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie moeten dit geneesmiddel niet gebruiken.

#### Met betrekking tot perindopril

##### *Hoest*

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
	NL

Er is melding gemaakt van een droge hoest bij het gebruik van ACE-remmers. 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.

#### Pediatrische populatie

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

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

Aanzienlijke stimulatie van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem is met name waargenomen tijdens sterke water- en elektrolytdepletie (strikt natriumvrij 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 de behandeling moet de nierfunctie worden gecontroleerd en de kaliumspiegel worden bepaald. Vervolgens wordt de aanvangsdosis aangepast aan de respons van de bloeddruk, vooral in geval van water- en zoutdepletie, om plotselinge hypotensie te voorkomen.

#### *Atherosclerose*

Bij alle patiënten 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*

Renovasculaire hypertensie moet worden behandeld met chirurgische vaatplastiek. 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.

Als perindopril tert-butylamine/indapamide wordt voorgeschreven aan patiënten bij wie stenose van de arteria renalis bekend is of sterk vermoed wordt, dan dient de behandeling te worden gestart tijdens een ziekenhuisopname met een lage dosering, en moeten nierfunctie en kaliumspiegels regelmatig worden gecontroleerd, aangezien bij een aantal patiënten functioneel nierfalen optrad, dat verdween bij het staken van de behandeling.

#### *Hartfalen/ernstige hartinsufficiëntie*

Bij patiënten met ernstige hartinsufficiëntie (klasse IV) moet de behandeling onder medisch toezicht worden begonnen met een lagere aanvangsdosering. Behandeling met bètablokkers bij hypertensieve

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
	NL

patiënten met coronaire insufficiëntie moet niet worden stopgezet: de ACE-remmer moet worden toegevoegd aan de bètablokker

#### *Diabetespatiënten*

In insuline-afhankelijke diabetici (spontane neiging tot verhoogde kaliumniveaus) moet de behandeling gestart worden onder strikt medisch toezicht met een verlaagde eerste dosis.

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). Dit is vooral belangrijk wanneer de kaliumgehaltes laag zijn.

#### *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.

#### *Chirurgische ingrepen/anesthesie*

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

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

#### *Aortastenose of mitralisstenose/hypertrofe cardiomyopathie*

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

#### *Leverfalen*

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

#### *Hyperkaliëmie*

Verhoging van kalium in het bloed is geobserveerd in sommige patiënten die behandeld werden met ACE-remmers die perindopril bevatten. ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken door onderdrukking van de vrijgifte van aldosteron. Bij patiënten met een normale nierfunctie is het effect doorgaans niet significant. Risicofactoren voor de ontwikkeling van hyperkaliëmie omvatten nierinsufficiëntie, verslechtering van de nierfunctie, leeftijd (> 70 jaar), diabetes mellitus, bijkomende gebeurtenissen, in het bijzonder dehydratie, acuut hartfalen, metabole acidose, gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, eplerenon, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumhoudende zoutvervangers, of bij patiënten die andere medicijnen gebruiken die worden geassocieerd met verhoging van kalium in het bloed (bijv. heparine, cotrimoxazol ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol, andere ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten, acetylsalicylzuur  $\geq 3$  g/dag, COX-2-remmers en niet-selectieve NSAID's, immunosuppressieve middelen zoals ciclosporine of tacrolimus, trimethoprim) en in het bijzonder aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers. Het gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica of kaliumhoudende zoutvervangers, in het bijzonder bij patiënten met een



1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
	NL

verslechterde nierfunctie, kan leiden tot een aanzienlijke verhoging van het kalium in het bloed. Hyperkaliëmie kan leiden tot ernstige, soms fatale aritmie. Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers en de bovengenoemde middelen dienen met voorzichtigheid toegepast te worden bij patiënten die ACE-remmers gebruiken, waarbij de serumkaliumspiegels en de nierfunctie gemonitord moeten worden (zie rubriek 4.5).

#### Met betrekking tot indapamide

##### *Water- en elektrolytenbalans*

##### *Natriumspiegel*

Deze moeten vóór het begin van de behandeling worden bepaald en vervolgens regelmatig worden gecontroleerd. De daling van het natriumgehalte kan aanvankelijk asymptomisch 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 een daling van de hyponatriëmie veroorzaken die ernstige gevolgen kan hebben. Hyponatriëmie geassocieerd met hypovolemie kan verantwoordelijk zijn voor uitdroging en orthostatische hypotensie. Het daarmee gepaard gaande verlies van chloride-ionen kan leiden tot gecompenseerde secundaire metabole alkalose: de frequentie en mate van dit effect zijn laag.

##### *Kaliumspiegel*

Kaliumdepletie met hypokaliëmie is een ernstig risico bij thiazidediuretica en aan thiazide verwante diuretica. Hypokaliëmie kan spierstoornissen veroorzaken. Er zijn gevallen van rhabdomyolyse gemeld, met name in verband met 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).

##### *Calciumspiegel*

Thiazidendiuretica en verwante diuretica kunnen leiden tot een verminderde calciumexcretie in de urine en kunnen een lichte, voorbijgaande stijging van de calciumconcentratie in plasma veroorzaken. Duidelijk verhoogde calciumspiegels kunnen verband houden met niet eerder herkende

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
	NL

hyperparathyreoïdie. In zulke gevallen moet de behandeling worden gestaakt voordat de bijnierschilddrievorming wordt onderzocht.

#### *Bloedglucose*

Bij diabetespatiënten moeten de bloedglucosewaarden worden gecontroleerd, 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*

Sulfonamide- of sulfonamidederivaten kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, voorbijgaande myopie en acuut nauwe-kamerhoekglaucoom. Symptomen zijn onder meer acuut begin van verminderde gezichtsscherpte of oogpijn en treden doorgaans op binnen enkele uren tot weken na het starten van het geneesmiddel. Onbehandelde acuut nauwe-kamerhoekglaucoom kan leiden tot permanent verlies van het gezichtsvermogen. De eerste stap is om zo snel mogelijk de inname van het geneesmiddel te stoppen. Snelle medische of chirurgische behandelingen kunnen overwogen worden als de intraoculaire druk ongecontroleerd blijft. Risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut nauwe-kamerhoekglaucoom kunnen zijn een geschiedenis van allergie voor sulfonamiden of penicilline.

#### *Hulpstoffen:*

Dit middel bevat lactose. Patiënten met een zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie moeten dit middel niet gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
	NL

#### 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 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).

*Combinaties waarbij men extra voorzichtig moet zijn:*

##### *Baclofen*

Versterking van het antihypertensieve effect. Regelmatige controle van de bloeddruk en zonodig aanpassing van de dosis van het antihypertensivum.

*Niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAIDs inclusief acetylsalicylzuur  $\geq 3$  g/dag)*

Wanneer ACE-remmers gelijktijdig worden toegediend met niet-steroïde ontstekingsremmers (d.w.z. acetylsalicylzuur in ontstekingsremmende doseringen, COX-2 remmers en niet-selectieve NSAID's) kan antihypertensieve effect verminderd zijn. Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en NSAID's kan leiden tot een verhoogd risico op een verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen, en een verhoging van de serumkaliumspiegel, in het bijzonder bij patiënten met een voorgeschiedenis van nierfalen. Deze combinatie dient met voorzichtigheid gegeven te worden, vooral bij oudere patiënten. Patiënten moeten voldoende worden gehydrateerd en overwogen dient te worden om de nierfunctie 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 secties 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 secties 4.3 en 4.4).

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
	NL

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 sectie 4.4).

#### *Geneesmiddelen die hyperkaliëmie veroorzaken*

Al blijft kalium in het bloed doorgaans binnen de normale grenswaarden, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die behandeld worden met perindopril tert-butylamine/indapamide. Sommige geneesmiddelen of therapeutische klassen kunnen het optreden van hyperkaliëmie doen toenemen: aliskiren, kaliumzouten, kaliumsparende diuretica, ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten, NSAID's, heparines, immunosuppressieve middelen 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 tert-butylamine/indapamide en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Indien gelijktijdig gebruik aangewezen is, moeten ze met voorzorg en met frequente controle van het kalium in het bloed gebruikt 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.

##### *Extracorporale behandelingen*

Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken, zoals dialyse of hemofiltratie met bepaalde hogefluxmembranen (bijv. polyacrylonitrilmembranen) en aferese van lagedichtheidlipoproteïnen 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 wordt 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.

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
	NL

*Co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol)*

Patiënten die gelijktijdig co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol) gebruiken, kunnen een verhoogd risico lopen op hyperkaliëmie (zie rubriek 4.4).

*Estramustine*

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

*Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers*

Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met perindopril tert-butylamine/indapamine worden behandeld. Kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers kunnen een significante verhoging van het serumkalium veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van perindopril tert-butylamine/indapamine met andere middelen die het serumkalium verhogen, zoals trimethoprim en co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), omdat bekend is dat trimethoprim een kaliumsparende diureticum is zoals amiloride. Daarom wordt een combinatie van perindopril tert-butylamine/indapamine en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is, moeten deze middelen met voorzichtigheid gebruikt worden, met regelmatige controle van de serumkaliumspiegel.

*Combinaties waarbij men extra voorzichtig moet zijn:*

*Antidiabetica (insulinen, orale hypoglycaemica)*

Epidemiologische onderzoeken hebben aangetoond dat gelijktijdige toediening van ACE-remmers en antidiabetica (insuline, orale hypoglycaemia) een verhoogd bloed-glucose verlagend effect kan veroorzaken met een risico op hypoglykemie. Het optreden van dit verschijnsel leek waarschijnlijker tijdens de eerste weken van combinatiebehandeling en bij patiënten met nierfunctiestoornis.

*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 excessive 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.

*Racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus)*

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) kan een verhoogd risico geven op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

*Kaliumsparende-diuretica (eplerenon, spironolacton)*

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
	NL

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 ejectiefractie <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.

*Combinaties waarbij men voorzichtig moet zijn*

*Antihypertensieve middelen 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 procainamide*

Gelijktijdige toediening van ACE-remmers kan de kans op leukopenie vergroten.

*Anesthetica*

ACE-remmers kunnen het hypotensieve effect van bepaalde anesthetica versterken (zie rubriek 4.4).

*Gliptinen (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine)*

Verhoogd risico op angio-oedem, als gevolg van verminderde activiteit van dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV) veroorzaakt door het gliptine, bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met een ACE-remmer.

*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.

*Ciclosporine*

Hyperkaliëmie kan voorkomen tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en ciclosporine. Controle van de serumkaliumspiegel wordt aanbevolen.

*Heparine*

Hyperkaliëmie kan voorkomen tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en heparine. Controle van de serumkaliumspiegel wordt aanbevolen.

In verband met indapamide

*Combinaties waarbij men extra voorzichtig moet zijn*

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
	NL

*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 klasse IA-anti-aritmica (kinidine, hydrokinidine, disopyramide); klasse III-anti-aritmica (amiodaron, dofetilide, ibutilide, bretylium, sotalol); bepaalde neuroleptica (chloropromazine, cyamemazine, levomepromazine, thioridazine, trifluoperazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride), butyrofenonen (droperidol, haloperidol), andere neuroleptica (pimozide); andere middelen zoals bepridil, cisapride, difemanil, IV erythromycine, halofantrine, mizolastine, moxifloxacin, pentamidine, sparfloxacin, IV vincamine, methadon, astemizol, terfenadine. Preventie van lage kaliumspiegels en zonodig een correctie daarvan (controle van het QT-interval wordt aanbevolen).

*Kaliumverlagende middelen: amfotericine B (intraveneus), glucocorticoiden en mineralocorticoiden (systemisch), tetracosactide, stimulerende laxantia*

Verhoogd risico op lage kaliumspiegels (additief effect).

Monitoring van de kaliumspiegels en indien nodig correctie; in geval van behandeling met digitalis is bijzondere aandacht vereist. Gebruik niet-stimulerende laxantia.

*Digitalispreparaten*

Hypokaliëmie en/of hypomagnesiëmie begunstigen de toxische effecten van digitalis. Monitoring van plasmakalium, magnesium en ECG en, indien nodig, aanpassing van de behandeling, wordt aanbevolen.

*Allopurinol*

Gelijktijdige behandeling met indapamide kan de incidentie van overgevoelighedsreacties op allopurinol verhogen.

*Combinaties waarbij men voorzichtig moet zijn*

*Kaliumsparende diuretica (amiloride, spironolacton, triamteren)*

Terwijl rationale combinaties nuttig zijn voor sommige patiënten, kan hypokaliëmie of hyperkaliëmie (vooral bij patiënten met nierinsufficiëntie of diabetes) nog steeds optreden. De plasmakaliumspiegel en ECG moet worden gecontroleerd en, indien nodig, heroverwogen.

*Metformine*

Melkzuuracidose door metformine, als gevolg van eventuele functionele nierinsufficiëntie in verband met diureticagebruik, in het bijzonder van lisdiuretica. Gebruik geen metformine bij plasmacreatinewaarden > 15 mg/liter (135 micromol/liter) bij mannen en > 12 mg/liter (110 micromol/liter) bij vrouwen.

*Jodiumhoudende contrastmiddelen*

Bij door diuretica veroorzaakte uitdroging is de kans op acute nierinsufficiëntie verhoogd, vooral bij gebruik van hoge doses 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.

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
	NL

*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)*

Verminderd antihypertensief effect (retentie van water en zouten door corticosteroiden).

#### **4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Gezien het effect van de afzonderlijke componenten in dit combinatieproduct op zwangerschap en borstvoeding wordt perindopril tert-butylamine/indapamide niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Perindopril tert-butylamine/indapamide is gecontraïndiceerd gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap.

Perindopril tert-butylamine/indapamide is gecontraïndiceerd tijdens het geven van borstvoeding. Een beslissing dient genomen te worden om hetzij de borstvoeding, hetzij de behandeling met perindopril tert-butylamine/indapamide 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 foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydrannie, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie rubriek 5.3).

Als blootstelling vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

Pasgeborenen van wie de moeder een ACE-remmer heeft gebruikt dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie rubriek 4.3 en 4.4).

##### In verband met indapamide

Er zijn geen of beperkte gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van indapamide bij zwangere vrouwen.



1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
	NL

Verlengde blootstelling aan thiazide gedurende het derde trimester van de zwangerschap kan het moederlijk plasma volume reduceren evenals uteroplacentale bloeddaling, welke een foeto-placentale ischemia kan veroorzaken en vertraging in de groei.

Uit onderzoek bij dieren blijken geen directe of indirecte schadelijke effecten ten aanzien van reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Als voorzorg heeft het de voorkeur om indapamide niet te gebruiken tijdens de zwangerschap.

#### Borstvoeding

Perindopril tert-butylamine/Indapamide Viatrix 2/0,625 mg is gecontraïndiceerd 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 in de moedermelk. Overgevoeligheid voor sulfonamidederivaten en hypokaliëmie kunnen optreden. Een risico voor de pasgeborene/zuigeling kan niet worden uitgesloten.

Indapamide wordt in de moedermelk uitgescheiden. Indapamide is nauw verwant aan thiazidediuretica die tijdens de borstvoedingsperiode in verband zijn gebracht met vermindering of zelfs onderdrukking van de melksecretie. Indapamide is gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding.

#### Vruchtbaarheid

##### *Vaak voorkomend bij perindopril en indapamide*

Onderzoeken naar reproductietoxiciteit toonden geen effect op vruchtbaarheid bij vrouwelijke en mannelijke ratten aan (zie rubriek 5.3). Er wordt geen effect op de vruchtbaarheid bij mensen verwacht.

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

#### In verband met perindopril, indapamide en perindopril tert-butylamine/indapamide

De twee werkzame stoffen, afzonderlijk of gecombineerd in perindopril tert-butylamine/indapamide hebben geen directe invloed op de alertheid. 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**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De toediening van perindopril remt het renine-angiotensine-aldosterone systeem en kan kaliumverlies, veroorzaakt door indapamide, verminderen. Twee procent van de patiënten die met perindopril tert-

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
	NL

butylamine/indapamide 2 mg/0,625 mg worden behandeld, krijgt hypokaliëmie (kaliumspiegel < 3,4 mmol/l).

De meest voorkomende bijwerkingen zijn:

- met perindopril: duizeligheid, hoofdpijn, parasthesie, dysgeusie, visuele problemen, vertigo, tinnitus, hypotensie, hoesten, dyspneu, buikpijn, constipatie, diarree, misselijkheid, braken, pruritus, huiduitslag, spierspasmen en asthenie.
- met indapamide: hypokaliëmie, overgevoelighedsreacties, vooral dermatologische, bij patiënten met aanleg voor allergische en astmatische reacties en maculopapulaire erupties.

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen tijdens klinische studies en/of post-marketing gebruik, gerangschikt volgens de onderstaande frequentie:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); Vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); Soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ); Zelden ( $\geq 1/10000$  tot  $< 1/1000$ ); Zeer zelden ( $< 1/10000$ ); Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie	
		Perindopril	Indapamide
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	Rinitis	Zeer zelden	-
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	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
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	Trombocytopenie (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Zeer zelden
	Overgevoeligheid (reacties vooral dermatologische, bij patiënten met aanleg voor allergische en astmatische reacties).	-	Vaak
<b>Endocriene aandoeningen</b>	Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)	Zelden	-
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	Hypoglykemie (zie rubrieken 4.4 and 4.5)	Soms*	-
	Hyperkaliëmie reversibel bij stopzetting (zie rubriek 4.4)	Soms*	-
	Hyponatriëmie (zie rubriek 4.4).	Soms*	Soms
	Acute hypercalciëmie	-	Zeer zelden
	Hypokaliëmie, (zie rubriek 4.4)	-	Vaak
	Hypochloremie		Zelden
<b>Psychische stoornissen</b>	Hypomagnesiëmie		Zelden
	Depressie	Soms*	-
	Stemming veranderd	Soms	-

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
	NL

MedDRA	Bijwerkingen	Frequentie	
		Slaapstoornissen	Soms
	Verwardheid	Zeer zelden	-
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Duizeligheid	Vaak	-
	Hoofdpijn	Vaak	Zelden
	Paresthesie	Vaak	Zelden
	Dysgeusie	Vaak	-
	Somnolentie	Soms*	-
	Syncope	Soms*	Niet bekend
	Beroerte, mogelijk secundair aan bovenmatige hypotensie bij patiënten met verhoogd risico (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-
	Mogelijk begin van hepatische encefalopathie in geval van leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3 en 4.4)	-	Niet bekend
<b>Oogaandoeningen</b>	Visuele problemen	Vaak	Niet bekend
	Choroïdale effusie	-	Niet bekend
	Myopie (zie rubriek 4.4)	-	Niet bekend
	Acuut nauwe kamerhoekglaucoom	-	Niet bekend
	Wazig zien	-	Niet bekend
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	Vertigo	Vaak	Zelden
	Tinnitus	Vaak	-
<b>Hartaandoeningen</b>	Hartkloppingen	Soms*	-
	Tachycardie	Soms*	-
	Angina pectoris (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-
	Aritmie (inclusief bradycardie, ventriculaire tachycardie en atriale fibrillatie)	Zeer zelden	Zeer zelden
	Myocardinfarct, mogelijk secundair aan excessieve hypotensie bij patiënten met een hoog risico (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-
	Torsade de pointes (mogelijk fataal) (zie rubrieken 4.4 en 4.5)	-	Niet bekend
	Hypotensie (en aan hypotensieve gerelateerde effecten) (zie rubriek 4.4)	Vaak	Zeer zelden
<b>Bloedvataandoeningen</b>	Vasculitis	Soms*	-
	Overmatig blozen	Zelden*	-
	Raynaud-fenomeen	Niet bekend	-
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinumaandoeningen</b>	Hoesten (zie rubriek 4.4)	Vaak	-
	Dyspneu	Vaak	-
	Bronchospasme	Soms	-
	Eosinofiele pneumonie	Zeer zelden	-
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	Buikpijn	Vaak	-
	Constipatie	Vaak	Zelden
	Diarree	Vaak	-

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
	NL

MedDRA	Bijwerkingen	Frequentie	
		Dyspepsie	Vaak
	Misselijkheid	Vaak	Zelden
	Braken	Vaak	Soms
	Droge mond	Soms	Zelden
	Pancreatitis	Zeer zelden	Zeer zelden
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	Hepatitis (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Niet bekend
	Leverfunctie abnormaal	-	Zeer zelden
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Pruritus	Vaak	-
	Huiduitslag	Vaak	-
	Rash maculopapulair	-	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
	<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	Spierspasmen	Vaak
Mogelijke verslechtering van reeds bestaande acute gedissemineerde lupus erythematosus		-	Niet bekend
Artralgie		Soms*	-
Myalgie		Soms*	Niet bekend
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	Spierzwakte	-	Niet bekend
	Rabdomyolyse	-	Niet bekend
	Nierfalen	Soms	Zeer zelden
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	Anurie/oligurie	Zelden*	-
	Acuut nierfalen	Zelden	-
	Erectieproblemen	Soms	Soms
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Asthenie	Vaak	-
	Pijn op de borst	Soms*	-
	Malaise	Soms*	-
	Perifeer oedeem	Soms*	-
	Pyrexie	Soms*	-
	Vermoeidheid	-	Zelden
<b>Onderzoeken</b>	Bloedureum verhoogd	Soms*	-
	Bloedcreatinine verhoogd	Soms*	-
	Bloedbilirubine verhoogd	Zelden	-
	Leverenzym verhoogd	Zelden	Niet bekend

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
	NL

MedDRA	Bijwerkingen	Frequentie	
		Hemoglobine verlaagd en hematocriet verlaagd (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden
	Bloedglucose verhoogd	-	Niet bekend
	Bloedurinezuur verhoogd	-	Niet bekend
	Elektrocardiogram QT-verlengd (zie rubrieken 4.4 en 4.5)	-	Niet bekend
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingencomplicaties</b>	Vallen	Soms*	-

\* Frequentie berekend aan de hand van klinische trials voor bijwerkingen die werden opgemerkt aan de hand van spontane rapportage

#### 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

## 4.9. Overdosering

### Symptomen

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

### Behandeling

De eerste maatregelen zijn snelle eliminatie van de ingenomen 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 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

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
	NL

Farmacotherapeutische groep: perindopril en diuretica, ATC code : C09BA04

Perindopril tert-butylamine/Indapamide Viatris 2/0,625 mg is een combinatie van perindopril tert-butylamine, een ACE-remmer, en indapamide, een chloorsulfamoyldiureticum. Het middel ontleent zijn farmacologische eigenschappen aan de werking van de afzonderlijke componenten en tevens aan de synergetische werking van de combinatie van beide componenten.

#### Werkingsmechanisme

##### Met betrekking tot perindopril tert-butylamine/indapamide

Perindopril tert-butylamine/indapamide brengt een additieve synergie van het antihypertensieve effect van de twee componenten teweeg.

##### Met betrekking tot perindopril

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

Dit leidt tot:

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

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

Perindopril werkt via perindopriilaat, de werkzame metabooliet. De andere metaboolieten zijn inactief.

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 het linker- en rechterventrikel daalt;
- de totale perifere vaatweerstand daalt;
- de cardiale output toeneemt en de cardiale index verbetert;
- de lokale doorbloeding van het spierweefsel toeneemt.

Ook de resultaten van inspanningstests verbeterden.

##### Met betrekking tot indapamide

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

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
	NL

### Farmacodynamische effecten

#### Met betrekking tot perindopril tert-butylamine/indapamide

Ongeacht de leeftijd van de patiënt heeft dit geneesmiddel bij hypertensie een dosisafhankelijk antihypertensief effect op de diastolische en systolische arteriële bloeddruk tijdens liggen en staan. Dit antihypertensieve effect houdt na een eenmalige toediening 24 uur aan. De bloeddrukdaling wordt in minder dan één maand bereikt zonder tachyfylixie; stoppen van de behandeling leidt niet tot een reboundeffect. Tijdens klinische onderzoeken produceerde gelijktijdige toediening van perindopril en indapamide synergetische antihypertensieve effecten ten opzichte van toediening van de geneesmiddelen afzonderlijk.

Het effect van de laaggedoseerde combinatie perindopril tert-butylamine/indapamide op morbiditeit en mortaliteit is niet onderzocht.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

In PICXEL zijn hypertensieve patiënten met LVH (gedefinieerd als linkerventrikelmassa-index (LVMI) > 120 g/m<sup>2</sup> bij mannen en > 100 g/m<sup>2</sup> bij vrouwen) gerandomiseerd naar perindopril 2 mg/indapamide 0,625 mg of naar enalapril 10 mg éénmaal daags gedurende een jaar. 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 onder behandeling 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/indapamidegroep (-1,1 g/m<sup>2</sup>) dan in de enalaprilgroep (-1,1 g/m<sup>2</sup>). Het verschil tussen beide groepen in de verandering van LVMI was -8,3 g/m<sup>2</sup> (95% CI (-11,5, -5,0), p < 0.0001).

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

#### Met betrekking tot perindopril

Perindopril is werkzaam bij alle gradaties van hypertensie: milde, matige of ernstige. In liggende houding of als men rechtop staat doet zich een daling van de systolische en diastolische arteriële bloeddruk voor.

De antihypertensieve werking van een enkelvoudige dosis is maximaal na 4 tot 6 uur en houdt 24 uur aan.

Na 24 uur is een groot deel van het angiotensineconverterend enzym nog geblokkeerd, ongeveer 80%.

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

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
	NL

Stoppen van de behandeling leidt niet tot een reboundeffect.

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 thiazidediureticum leidt tot een extra synergistisch effect.

De combinatie van een angiotensineconverterend enzymremmer met een thiazidediureticum vermindert de kans op hypokaliëmie, die bestaat bij gebruik van alleen het diureticum.

#### Met betrekking tot indapamide

Monotherapie met indapamide heeft een antihypertensief effect dat na enkelvoudige toediening 24 uur aanhoudt. Dit effect doet zich voor bij een dosis met slechts een gering diuretisch effect. De antihypertensieve werking is evenredig aan een verbetering van de arteriële compliantie en een vermindering van de totale en arteriolaire perifere weerstand. Indapamide vermindert linkerventrikelhypertrofie.

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

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

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

#### *Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteron systeem (RAAS) klinische gegevens:*

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET - Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial en VA NEPHRON-D - The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie. In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

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

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



1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
	NL

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 beschikbaar over perindopril tert-butylamine/indapamide bij kinderen.

## 5.2. Farmacokinetische gegevens

### Met betrekking tot perindopril tert-butylamine/indapamide

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

### Met betrekking tot perindopril

#### Absorptie

Perindopril wordt na orale toediening snel geabsorbeerd en binnen 1 uur wordt de maximale concentratie bereikt. De plasmahalfwaardetijd van perindopril is 1 uur.

Aangezien de inname van voedsel de omzetting in perindoprialaat, en daarmee de biologische beschikbaarheid, vermindert, moet perindopril tert-butylamine zout 's morgens voor de maaltijd worden toegediend als enkelvoudige eenmaaldaagse dosis.

#### Distributie

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

#### Biotransformatie

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

#### Eliminatie

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

#### Lineariteit/non-lineariteit

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

#### Speciale populaties

##### *Ouderen*

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

##### *Nierinsufficiëntie*

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

##### *Bij dialyse*

De klaringssnelheid van perindoprialaat met dialyse bedraagt 70 ml/min.

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
	NL

### *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 maag-darmkanaal. 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 inactieve metabolieten.

#### Speciale populaties

#### *Nierinsufficiëntie*

De farmacokinetische parameters blijven onveranderd bij patiënten met nierinsufficiëntie.

### **5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

De toxiciteit van perindopril tert-butylamine/indapamide is iets groter dan die van de bestanddelen afzonderlijk. Bij ratten lijken de renale effecten niet te worden versterkt. Bij honden leidt de combinatie echter tot toxische effecten op het maag-darmkanaal en de toxische effecten op moederratten lijken ernstiger (in vergelijking met perindopril).

Deze bijwerkingen doen zich echter alleen voor met doses waarbij een zeer duidelijke veiligheidsmarge in acht genomen wordt, in vergelijking met de gebruikte therapeutische doses.

Bij preklinisch onderzoek naar perindopril en indapamide apart werden geen aanwijzingen gevonden voor genotoxiciteit of carcinogeniteit. Uit onderzoek naar reproductietoxiciteit bleken er geen embryotoxische of teratogene effecten en de vruchtbaarheid werd niet aangetast.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1. Lijst van hulpstoffen**

Watervrij, colloïdaal silica  
Lactose  
Magnesiumstearaat  
Microkristallijne cellulose  
Natriumwaterstofcarbonaat

### **6.2. Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3. Houdbaarheid**

1.3.1	Perindopril erbumine + Indapamide
	NL

2 jaar.

#### **6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

#### **6.5. Aard en inhoud van de verpakking**

OPA/Al/PVC-Al blisterverpakkingen en PVC/Aclar-Al blisterverpakkingen.

Verpakkingsgroottes: 14, 30, 90 of 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten voor het verwijderen.

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

Viatrix Ltd  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Dublin  
Ierland

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

RVG 109916

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 mei 2012

Datum van laatste verlenging van de vergunning: 31 juli 2017

### **10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1 en 7: 19 maart 2025