

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tricorlix 7 mg/5 mg/2,5 mg filmomhulde tabletten


2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén filmomhulde tablet bevat 4,75 mg perindopril overeenkomend met 7 mg perindoprilarginine, 6,935 mg amlodipinebesilaat overeenkomend met 5 mg amlodipine en 2,5 mg indapamide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Tricorlix is een witte, langwerpige, filmomhulde tablet van 11,5 mm lang en 6,09 mm breed, op één zijde gegraveerd met .

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tricorlix is geïndiceerd als substitutietherapie voor de behandeling van essentiële hypertensie bij volwassen patiënten die reeds onder controle worden gehouden met perindopril/amlodipine vaste-dosiscombinatie en indapamide, die op hetzelfde dosisniveau wordt ingenomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Eén Tricorlix filmomhulde tablet per dag, bij voorkeur in de ochtend en vóór een maaltijd ingenomen. De vaste-dosiscombinatie is niet geschikt voor initiële therapie.

Indien een verandering in de dosering nodig is, dient titratie te worden gedaan met de individuele componenten.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3 en 4.4)

Tricorlix is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring lager dan 30 ml/min).

De gebruikelijke medische follow-up omvat controle van creatinine en kalium.

Leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3 en 4.4)

Tricorlix is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstig afgenomen leverfunctie.

Ouderen (zie rubrieken 4.4 en 5.2)

Oudere patiënten kunnen met Tricorlix worden behandeld wanneer de nierfunctie normaal of slechts minimaal verminderd is. De gebruikelijke medische follow-up dient controle van creatinine en kalium te omvatten.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Tricorlix bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, voor ACE-remmers, voor dihydropyridinederivaten, voor andere sulfonamiden of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen,
- Ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring lager dan 30 ml/min) (zie rubrieken 4.2 en 4.4),
- Hepatische encefalopathie of ernstig gestoorde leverfunctie,
- Hypokaliëmie,
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem als gevolg van een eerdere behandeling met ACE-remmers,
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem,
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6),
- Ernstige hypotensie,
- Shock, inclusief cardiogene shock,
- Obstructie van het linker ventriculaire uitstroomtraject (bijv. hoge graad aortastenose),
- Hemodynamisch instabiel hartfalen na acuut myocardinfarct,
- Het gelijktijdig gebruik van Tricorlix met aliskiren bij patiënten met diabetes mellitus of verminderde nierfunctie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1),
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan therapie. Tricorlix mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden ingesteld (zie rubrieken 4.4 en 4.5),
- Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken (zie rubriek 4.5),
- Aanzienlijke bilaterale arteria renalis stenose of stenose van de arterie naar één enkele functionerende nier (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere waarschuwingen

Fotosensitiviteit

Er is melding gemaakt van gevallen van fotosensitiviteitsreacties met thiaziden en thiaziden-verbonden diuretica (zie rubriek 4.8). Als er een fotosensitiviteitsreactie optreedt tijdens de behandeling met Tricorlix is het aan te raden de behandeling te staken. Als het noodzakelijk geacht wordt het diureticum opnieuw toe te dienen, dan is het aan raden om de aan de zon of kunstmatige UVA blootgestelde delen te beschermen.

Overgevoeligheid/angio-oedeem

In zeldzame gevallen is angio-oedeem van het gezicht, de ledematen, lippen, slijmvliezen, tong, glottis en/of larynx beschreven bij patiënten die met ACE-remmers behandeld werden, inclusief perindopril (zie rubriek 4.8). Dit kan op elk moment tijdens de behandeling optreden. In dergelijke gevallen moet de behandeling met Tricorlix onmiddellijk worden gestaakt en moeten er geschikte controlemaatregelen ingesteld worden en aangehouden worden tot de symptomen geheel verdwenen zijn. In die gevallen waarin de zwelling beperkt bleef 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.

Angio-oedeem samen met larynxoedeem kan dodelijk zijn. Indien er sprake is van zwelling van de tong, glottis of larynx, met waarschijnlijk luchtwegobstructie als gevolg, moet een gepaste

behandeling onmiddellijk toegediend worden, wat een subcutane epinefrine-oplossing kan zijn en/of maatregelen genomen om zeker te zijn van een open luchtweg. De patiënt dient onder strikt medisch toezicht geplaatst te worden tot de symptomen volledig verdwenen zijn.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem niet gerelateerd aan een behandeling met ACE-remmers zullen een verhoogd risico op het krijgen van angio-oedeem hebben als zij Tricorlix gebruiken (zie rubriek 4.3).

Bij patiënten die behandeld werden met ACE-remmers werd in zeldzame gevallen intestinaal angio-oedeem gemeld. Deze patiënten hadden abdominale pijn (met of zonder misselijkheid of braken); in bepaalde gevallen was er geen voorafgaand faciaal angio-oedeem en waren de C-1-esteraseniveaus normaal. Het angio-oedeem werd gediagnosticeerd via procedures waaronder een abdominale CT-scan, of ultrasoon of bij een chirurgische ingreep en de symptomen verdwenen nadat de behandeling met ACE-remmer werd stopgezet. Intestinaal angio-oedeem moet worden overwogen bij de differentiële diagnose van patiënten die ACE-remmers nemen en abdominale pijn hebben (zie rubriek 4.8).

De combinatie van perindopril met sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd wegens het verhoogde risico van angio-oedeem (zie rubriek 4.3). Behandeling met sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na het innemen van de laatste dosis Tricorlix worden ingesteld. Als de behandeling met sacubitril/valsartan wordt gestopt, mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan met de behandeling met Tricorlix 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 leiden tot een verhoogd risico op angio-oedeem (bijv. zwelling van de luchtwegen of tong, met of zonder ademhalingsstoornis) (zie rubriek 4.5). Voorzorg is geboden bij het instellen van racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en gliptinen (bijv. linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) bij een patiënt die al een ACE-remmer gebruikt.

Anafylactoïde reacties tijdens desensibilisatie

Patiënten die behandeld werden met ACE-remmers tijdens een desensibilisatiebehandeling (bijv. hymenopteragif) vertoonden anafylactoïde reacties. Bij deze patiënten konden deze reacties worden voorkomen wanneer de behandeling met ACE-remmers tijdelijk werd stopgezet, maar ze verschenen opnieuw bij onbedoelde herhaalde blootstelling.

Neutropenie/agranulocytose/trombocytopenie/anemie

Neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie zijn gemeld bij patiënten die ACE-remmers ingenomen hadden. Bij patiënten met een normale nierfunctie en geen andere complicerende factoren komt neutropenie zelden voor. Tricorlix moet met uiterste voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een collageen-vaatziekte, immunosuppressieve behandeling, behandeling met allopurinol of procaïnamide, of een combinatie van deze complicerende factoren, met name als er een eerder beschadigde nierfunctie is. Bij sommige van deze patiënten ontwikkelden zich ernstige infecties bij welke in enkele gevallen een intensieve antibiotica behandeling niet aansloeg. Als Tricorlix bij dergelijke patiënten gebruikt is, wordt geadviseerd om periodiek het aantal wittebloedcellen te controleren en moet patiënten opgedragen worden om enig teken van infectie (bijv. keelpijn, koorts) te melden.

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 renaal falen) 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 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.

Primair hyperaldosteronisme

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

Zwangerschap

Gedurende zwangerschap moet er niet begonnen worden met Tricorlix. Tenzij continuering van behandeling met Tricorlix essentieel wordt bevonden moeten patiënten die zwanger willen worden overgaan op een andere anti-hypertensiebehandeling met een vastgesteld veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap. Indien zwangerschap wordt vastgesteld moet de behandeling met Tricorlix onmiddellijk gestaakt worden en indien van toepassing, moet er gestart worden met een andere therapie (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Nierinsufficiëntie

Tricorlix is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring lager dan 30 ml/min) (zie rubriek 4.3).

De gebruikelijke medische follow-up dient controle van kalium- en creatininespiegel te omvatten (zie rubriek 4.2).

Bij sommige met ACE-remmers behandelde patiënten met bilaterale arteria renalis stenose of stenose van de arterie naar één enkele functionerende nier zijn verhogingen van de bloedureumspiegel en van de serumcreatininespiegel waargenomen, die doorgaans omkeerbaar waren na stopzetting van de behandeling. Dit is vooral waarschijnlijk bij patiënten met renale insufficiëntie. Als er ook sprake is van renovasculaire hypertensie, is er een verhoogd risico van ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie. Sommige hypertensiepatiënten zonder klaarblijkelijke, reeds bestaande renovasculaire ziekte vertoonden verhogingen in het bloedureum en serumcreatinine, doorgaans licht en van voorbijgaande aard, met name wanneer perindopril gelijktijdig met een diureticum werd gegeven. De kans hierop is hoger bij patiënten met reeds bestaande verminderde nierfunctie.

Amlodipine kan bij patiënten met renaal falen in normale doses worden gebruikt. Veranderingen in amlodipineplasmaconcentraties hebben geen correlatie met de mate van verminderde nierfunctie. Amlodipine is niet dialyseerbaar.

Thiaziden en verwante diuretica zijn alleen volledig effectief wanneer de nierfunctie normaal is of slechts licht aangetast (creatininespiegels lager dan ongeveer 25 mg/l, d.w.z. 220 µmol/l voor een volwassene). Bij ouderen moet de waarde van plasmacreatininespiegels worden aangepast in relatie tot leeftijd, gewicht en geslacht.

Hypovolemie, secundair aan het verlies van water en natrium veroorzaakt door het diureticum bij het begin van de behandeling, veroorzaakt een vermindering in glomerulaire filtratie. Het kan resulteren in een verhoging in bloedureum- en creatininespiegels. Deze kortstondige functionele renale insufficiëntie heeft geen nadelig gevolg bij patiënten met normale nierfunctie maar kan een reeds bestaand nierinsufficiëntie verslechteren.

Niertransplantatie

Aangezien er geen ervaring is wat betreft de toediening van Tricorlix aan patiënten die recent een niertransplantatie hebben ondergaan, wordt de behandeling met Tricorlix niet aanbevolen.

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.

Leverinsufficiëntie

Bij een verminderde leverfunctie kunnen thiazide verwante diuretica, met name in geval van verstoorde elektrolytenbalans, hepatische encefalopathie veroorzaken, die zich verder kan ontwikkelen tot hepatisch coma. Als dit optreedt, moet de toediening van Tricorlix onmiddellijk worden gestopt.

In zeldzame gevallen werden ACE-remmers geassocieerd met een syndroom dat begint met cholestatische geelzucht en dat zich verder ontwikkelt tot fulminante levernecrose en (soms) overlijden. Het mechanisme van dit syndroom is niet bekend.

De halfwaardetijd van amlodipine is langer en de AUC-waarden zijn hoger bij patiënten met leverfunctiestoornis.

Patiënten die Tricorlix krijgen en die geelzucht, duidelijke verhogingen van leverenzymen of hepatische encefalopathie ontwikkelen, moeten stoppen met Tricorlix en passende medische follow-up krijgen (zie rubriek 4.8).

Ouderen

De nierfunctie en kaliumspiegels dienen vóór aanvang van de behandeling te worden getest. De medische follow-up dient de monitoring van kalium en creatinine te omvatten (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Voorzorgsmaatregelen voor gebruik

Hypertensieve crisis

De veiligheid en werkzaamheid van amlodipine bij hypertensieve crisis zijn niet vastgesteld.

Hartfalen

Patiënten met hartfalen moeten behoedzaam worden behandeld.

Tricorlix moet met voorzorg worden gebruikt bij patiënten met congestief hartfalen, omdat amlodipine het risico van toekomstige cardiovasculaire voorvallen en mortaliteit kan verhogen.

Hypotensie en water- en natriumdepletie

ACE-remmers kunnen een bloeddrukdaling teweegbrengen. Symptomatische hypotensie komt zelden voor bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie en zal eerder voorkomen bij patiënten met volumedepletie, bijv. ten gevolge van behandeling met diuretica, een zoutarme voeding, dialyse, diarree of braken, of bij patiënten met een ernstige renine-afhankelijke hypertensie (zie rubrieken 4.5 en 4.8). Bij patiënten met een verhoogd risico op symptomatische hypotensie moeten de bloeddruk, nierfunctie en serumkaliumspiegel nauwgezet worden gecontroleerd tijdens behandeling met Tricorlix. Soortgelijke overwegingen gelden ook voor patiënten met ischemische hart- of cerebrovasculaire ziekte bij wie een overmatige bloeddrukdaling zou kunnen leiden tot een myocardinfarct of een cerebrovasculair accident.

Indien hypotensie optreedt, dient de patiënt in rugligging gelegd te worden en, indien nodig, dient een intraveneus infuus van een natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9 %) aangelegd te worden. Een voorbijgaande hypotensieve respons is geen contra-indicatie voor verdere doses, die gewoonlijk zonder enig probleem kunnen worden toegediend wanneer de bloeddruk gestegen is na volume-expansie.

De plasmanatriumspiegel moet gemeten worden alvorens behandeling te starten, en daarna met regelmatige tussenpozen. Verlaging van de serumnatriumspiegel kan aanvankelijk asymptomatisch zijn en regelmatig testen is daarom noodzakelijk. Testen dienen vaker te worden uitgevoerd bij ouderen en patiënten met cirrose (zie rubrieken 4.8 en 4.9). Elke behandeling met diuretica kan hyponatriëmie veroorzaken, soms met zeer ernstige gevolgen. Hyponatriëmie met hypovolemie kan de oorzaak zijn van dehydratie en orthostatische hypotensie. Gelijktijdig verlies van chloride-ionen kan leiden tot secundaire compensatoire metabole alkalose: de incidentie en mate van dit effect zijn gering.

Aorta- en mitralisklepstenose / hypertrofe cardiomyopathie

ACE-remmers moeten met voorzorg toegediend worden bij patiënten met mitralisklepstenose en obstructie in de bloedafvoer uit de linker ventrikel zoals aortastenose of hypertrofe cardiomyopathie.

Ras

ACE-remmers veroorzaken een hoger percentage angio-oedeem bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten.

ACE-remmers kunnen minder effectief zijn in het verlagen van de bloeddruk bij negroïde mensen dan bij niet-negroïde mensen, mogelijk door een hogere prevalentie van een lage reninestatus bij mensen van het zwarte ras met een hoge bloeddruk.

Hoest

Bij gebruik van ACE-remmers is hoest beschreven. De hoest is typisch niet-productief, persistent en verdwijnt na staken van de behandeling. Een door een ACE-remmer geïnduceerde hoest moet als onderdeel van de differentiaaldiagnose van hoest worden beschouwd.

Chirurgie/anesthesie

Bij patiënten die een zware chirurgische ingreep ondergaan of tijdens anesthesie met middelen die aanleiding geven tot hypotensie, kan perindopril de vorming van angiotensine II blokkeren, secundair aan de compensatoire afgifte van renine. De behandeling met Tricorlix dient één dag voor chirurgie te worden stopgezet. Als er hypotensie optreedt, beschouwd als gevolg van dit mechanisme, kan het gecorrigeerd worden door volume-expansie.

Diabetische patiënten

Bij diabetici die behandeld worden met orale antidiabetica of insuline, dient de glykemiecontrole strikt te worden gevolgd tijdens de eerste maand van de behandeling met Tricorlix, met name als er sprake is van hypokaliëmie (zie rubriek 4.5).

Kaliumsparende geneesmiddelen, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutsubstituten

De combinatie van Tricorlix en kaliumsparende geneesmiddelen, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutsubstituten wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Hyperkaliëmie

Bij sommige patiënten die met ACE-remmers behandeld werden, inclusief perindopril, is een verhoogd serumkalium waargenomen. 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 het krijgen van hyperkaliëmie zijn o.a. die met renale insufficiëntie, verslechtering van de nierfunctie, leeftijd (> 70 jaar), diabetes mellitus, tussentijdse voorvallen, met name dehydratie, acute cardiale decompensatie, metabole acidose en gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, eplerenon, triamteren of amiloride, op zichzelf of in combinatie), kaliumsupplementen of kaliumhoudende zoutvervangers; of patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken die in verband worden gebracht met een verhoogd serumkalium (bijv. heparine, cotrimoxazol, ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol, andere ACE-remmers, angiotensine II-antagonisten, acetylsalicylzuur ≥ 3 g/dag, COX-2-remmers en niet-selectieve NSAID's, immunosuppressiva zoals ciclosporine of tacrolimus, trimethoprim) en met name aldosteron-antagonisten of angiotensinereceptorblokkers. Het gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica of kaliumhoudende zoutvervangers kan leiden tot een significante verhoging van de serumkaliumspiegel, met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Hyperkaliëmie kan ernstige, soms dodelijke aritmie veroorzaken. Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers dienen voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten die ACE-remmers gebruiken, en de serumkaliumspiegel en nierfunctie dienen gecontroleerd te worden. Als gelijktijdig gebruik van Tricorlix en een van bovengenoemde middelen geschikt wordt geacht moet er voorzichtigheid betracht worden en regelmatige controle van de serumkaliumspiegel plaatsvinden (zie rubriek 4.5).

Hypokaliëmie

Bij gebruik van thiaziden en verwante diuretica is kaliumdepletie met hypokaliëmie de belangrijkste risicofactor. 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 risicogroepen, d.w.z. ouderen 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 kransslagaderaandoening of hartfalen. In dergelijke gevallen verhoogt de hypokaliëmie de cardiotoxiciteit van digitalispreparaten en de kans op aritmie.

Ook mensen met een verlengd QT-interval lopen risico, ongeacht de oorzaak van de verlenging (congenitaal of iatrogeen). Hypokaliëmie is dan, evenals bradycardie, een predisponerende factor voor het begin van ernstige aritmie, in het bijzonder mogelijk fatale torsades de pointes.

In alle bovengenoemde situaties is het nodig de kaliumspiegels vaker te controleren. De eerste meting van plasmakaliumspiegel moet worden gedaan tijdens de eerste week na het begin van de behandeling.

Eventueel te lage kaliumspiegels moeten worden gecorrigeerd. Hypokaliëmie die verband blijkt te houden met lage serummagnesiumconcentratie kan refractair zijn voor behandeling, tenzij het serummagnesium wordt gecorrigeerd.

Hypercalciëmie

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

De behandeling moet worden gestaakt voordat de bijnierschilddoorgangsfunctie wordt onderzocht.

Plasmamagnesium

Thiazide- en verwante diuretica, waaronder indapamide, verhogen de urinaire excretie van magnesium, hetgeen kan leiden tot hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.5 en 4.8).

Choroïdale effusie, acute myopie en secundair nauwe kamerhoekglaucoom

Geneesmiddelen die sulfonamiden of sulfonamidederivaten bevatten, kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met verminderd gezichtsveld, tijdelijke myopie en acuut nauwe kamerhoekglaucoom. Symptomen zijn onder meer acuut begin van verminderde gezichtsscherpte of oogpijn en treden typisch binnen uren tot weken na het instellen van het geneesmiddel op. Onbehandeld acuut nauwe kamerhoekglaucoom kan leiden tot permanent zichtverlies. De primaire behandeling is zo snel mogelijk stoppen met het innemen van het geneesmiddel. Onmiddellijke medische of chirurgische behandelingen dienen wellicht overwogen te worden als de intraoculaire druk ongecontroleerd blijft. Risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut nauwe kamerhoekglaucoom zijn onder meer een voorgeschiedenis van sulfonamide- of penicillineallergie.

Urinezuur

Bij patiënten met hyperurikemie kan de frequentie van jichtaanvallen toenemen.

Hoeveelheid natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet en is dus in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) via het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren, in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut renaal

falen) 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 rubriek 4.3 en 4.4). Sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na het innemen van de laatste dosis perindopril worden ingesteld. Perindopril-therapie mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden ingesteld (zie rubriek 4.3 en 4.4). Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers 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 Tricorlix behandeld worden. Sommige geneesmiddelen of therapeutische klassen kunnen het optreden van hyperkaliëmie verhogen: aliskiren, kaliumzouten, kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamteren of amiloride), ACE-remmers, angiotensine II-receptorenantagonisten, NSAID's, heparinen, 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 Tricorlix met deze geneesmiddelen verhoogt het risico op hyperkaliëmie. Daarom wordt de combinatie van Tricorlix en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Indien gelijktijdig gebruik aangewezen is, moeten ze met voorzorg en frequente controle van de serumkaliumspiegel gebruikt worden.

Gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

Aliskiren

Bij diabetische patiënten of patiënten met verminderde nierfunctie nemen 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 lagedichtheidlipoproteïne met dextraansulfaat wegens verhoogd risico van ernstige anafylactoïde reacties (zie rubriek 4.3). Als een dergelijke behandeling noodzakelijk is, moet het gebruik van een ander type dialysemembraan of een andere klasse van antihypertensiva worden overwogen.

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen (zie rubriek 4.4)

Aliskiren

Bij andere patiënten dan diabetische patiënten of patiënten met verminderde nierfunctie nemen het risico van hyperkaliëmie, de verslechtering van de nierfunctie en de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit toe.

Estramustine

Risico van verhoogde bijwerkingen zoals angioneurotisch oedeem (angio-oedeem).

Kaliumsparende diuretica (bijv. triamteren, amiloride), kalium (zouten)

Hyperkaliëmie (potentieel letaal), met name samen met verminderde nierfunctie (additieve hyperkaliëmische effecten). ACE-remmers mogen niet geassocieerd worden met hyperkaliëmische stoffen, behalve bij hypokaliëmie.

De combinatie van Tricorlix met de bovengenoemde geneesmiddelen wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Wanneer gelijktijdig gebruik desondanks is geïndiceerd, dient men voorzichtig te zijn met het gebruik ervan en dient het serumkalium regelmatig te worden gecontroleerd. Voor gebruik van spironolacton bij hartfalen, zie hieronder.

Lithium

Reversibele verhogingen van serumlithiumconcentraties en toxiciteit zijn gemeld tijdens gelijktijdige toediening van lithium en ACE-remmers. Gebruik van Tricorlix in combinatie met lithium wordt niet aanbevolen, maar wanneer de combinatie nodig blijkt te zijn, dient zorgvuldig controleren van serumlithiumspiegels te worden uitgevoerd (zie rubriek 4.4).

Dantroleen (infusie)

Bij dieren werden letaal ventrikelfibrilleren en cardiovasculaire collaps opgemerkt in verband met hyperkaliëmie na toediening van verapamil en intraveneus dantroleen. In verband met het risico van hyperkaliëmie wordt geadviseerd gelijktijdige toediening van Tricorlix, dat de calciumkanaalblokker amlodipine bevat, te vermijden bij patiënten die gevoelig zijn voor maligne hyperthermie en bij de behandeling van maligne hyperthermie.

Gelijktijdig gebruik waarvoor speciale zorg nodig is

Torsades de pointes inducerende geneesmiddelen, zoals, maar niet beperkt tot:

- klasse Ia antiaritmica (bijv. kinidine, hydrokinidine, disopyramide),
 - klasse III antiaritmica (bijv. amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide, bretylium),
 - sommige antipsychotica:
fenothiazinen (bijv. chloorpromazine, cyamemazine, levomepromazine, thioridazine, trifluorperazine),
benzamiden (bijv. amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride),
butyrofenonen (bijv. droperidol, haloperidol),
andere antipsychotica (bijv. pimozide)
andere middelen (bijv. bepridil, cisapride, difemanil, erytromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacine, moxifloxacine, vincamine IV, methadon, astemizol, terfenadine).
- Verhoogd risico op ventrikularitmieën, met name torsades de pointes (hypokaliëmie is een risicofactor).

Controleren op hypokaliëmie en indien nodig corrigeren alvorens deze combinatie in te stellen.
Klinische controle, controle van plasmaelektrolyten en ECG.

Stoffen gebruiken die niet het nadeel hebben dat ze torsades de pointes veroorzaken bij hypokaliëmie.

Andere stoffen die hypokaliëmie veroorzaken: amfotericine B (IV route), glucocorticoïden en mineralocorticoïden (systemische route), tetracosactide, stimulerende laxativa

Verhoogd risico op lage kaliumspiegels (additief effect).

Controleren van plasmakaliumspiegels en correctie indien nodig. Specifieke overweging nodig in gevallen van behandeling met digitalispreparaten. Er dienen niet-stimulerende laxativa te worden gebruikt.

Antidiabetica (insulinen, orale hypoglycaemica)

Epidemiologische onderzoeken hebben aangetoond dat gelijktijdige toediening van ACE-remmers en antidiabetica (insuline, orale hypoglycaemica) een verhoogd bloedglucoseverlagend effect kunnen veroorzaken met een risico op hypoglykemie. Het optreden van dit verschijnsel leek waarschijnlijker tijdens de eerste weken van combinatiebehandeling en bij patiënten met verminderde nierfunctie.

Baclofen

Verhoogd antihypertensief effect. Controleer de bloeddruk en nierfunctie en pas indien nodig antihypertensieve dosering aan.

Niet-kaliumsparende diuretica

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

Bij arteriële hypertensie, wanneer eerdere behandeling met diuretica zout-/volumedepletie kan hebben veroorzaakt, moet worden gestopt met het diureticum alvorens te beginnen met Tricorlix, in welk geval een niet-kaliumsparend diureticum daarna opnieuw kan worden geïntroduceerd. De nierfunctie (creatininespiegels) moet worden gecontroleerd tijdens de eerste paar weken van behandeling met Tricorlix.

Kaliumsparende diuretica (eplerenon, spironolacton, triamteren, amiloride)

Met eplerenon of spironolacton in doses tussen 12,5 mg en 50 mg per dag en ACE-remmers in lage doses:

Bij de behandeling van hartfalen klasse II-IV (NYHA) met een ejectiefractie < 40 % en eerder behandeld met ACE-remmers en lisdiuretica, risico van hyperkaliëmie, mogelijk letaal, met name in geval van het niet in acht nemen van de voorschrijfaanbevelingen voor deze combinatie.

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

Eens per week in de eerste maand van de behandeling aan het begin en daarna maandelijks nauwlettend controleren van de kaliëmie en creatininemie wordt aanbevolen.

Hoewel rationele combinaties bij sommige patiënten nuttig zijn, kunnen nog altijd hypokaliëmie en hyperkaliëmie met name bij patiënten met renaal falen of diabetes optreden. Het plasmakalium en ECG moeten gecontroleerd worden en de behandeling moet, indien nodig, worden herzien.

Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), waaronder acetylsalicylzuur ≥ 3 g/dag

Wanneer ACE-remmers en indapamide gelijktijdig worden toegediend met niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (d.w.z. acetylsalicylzuur op anti-inflammatoire doseringsregimes, COX-2-remmers en niet-selectieve NSAID's), kan er verzwakking van het antihypertensieve effect optreden. Gelijktijdig gebruik van Tricorlix en NSAID's kan leiden tot een verhoogd risico van verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut renaal falen, en verhoging van serumkalium, met name bij patiënten met een reeds bestaande slechte nierfunctie. Men dient voorzichtig te zijn met het toedienen van de combinatie, met name bij ouderen. Patiënten dienen adequaat te worden gehydrateerd, en na aanvang van gelijktijdige behandelingen en daarna periodiek dient men controle van de nierfunctie te overwegen.

CYP3A4-inductoren

Na gelijktijdige toediening van bekende inductoren van CYP3A4 kan de plasmaconcentratie van amlodipine variëren. Daarom moet zowel tijdens als na gelijktijdige medicatie de bloeddruk worden gecontroleerd en dosisregulering worden overwogen, met name met sterke CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine, Hypericum perforatum).

CYP3A4-remmers

Gelijktijdig gebruik van amlodipine met sterke of matige CYP3A4-remmers (proteaseremmers, azool-antimycotica, macroliden zoals erytromycine of claritromycine, verapamil of diltiazem) kan aanleiding geven tot een aanzienlijke verhoging van amlodipineblootstelling. De klinische vertaling van deze PK-variaties kan bij ouderen meer uitgesproken zijn. Daarom zijn klinisch controleren en aanpassing van de dosis Tricorlix mogelijk nodig.

Er is verhoogd risico op hypotensie bij patiënten die claritromycine in combinatie met amlodipine krijgen voorgeschreven. Wanneer amlodipine tegelijkertijd met claritromycine wordt toegediend, is zorgvuldige monitoring van de patiënt aanbevolen.

Digitalispreparaten

Hypokaliëmie en/of hypomagnesiëmie begunstigen de toxische effecten van digitalis. Het wordt aanbevolen om het plasmakalium, magnesium en ECG te monitoren en, indien nodig, de behandeling aan te passen.

Allopurinol

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

Gelijktijdig gebruik waarbij enige zorg nodig is

Antihypertensiva (zoals bètablokkers), vasodilatoren, imipramine-achtige antidepressiva en neuroleptica

Gelijktijdig gebruik van deze middelen kan de hypotensieve effecten van Tricorlix en het risico van orthostatische hypotensie verhogen (additief effect).

Gelijktijdig gebruik met nitroglycerine en andere nitraten of andere vasodilatoren kan de bloeddruk verder verlagen en moet daarom met voorzichtigheid worden overwogen.

Metformine

Verhoogd risico op lactatacidose als gevolg van metformine veroorzaakt door mogelijke functionele renale insufficiëntie gekoppeld aan diuretica en met name aan lisdiuretica. Gebruik geen metformine wanneer de plasmacreatininespiegel de 15 mg/l (135 µmol/l) bij mannen en 12 mg/l (110 µmol/l) bij vrouwen overschrijdt.

Tricyclische antidepressiva/antipsychotica/anesthetica

Het gelijktijdig gebruik van sommige anesthetica, tricyclische antidepressiva en antipsychotica met Tricorlix kan aanleiding geven tot een verdere bloeddrukdaling.

Sympathomimetica

Sympathomimetica kunnen de antihypertensieve effecten van Tricorlix verminderen.

Corticosteroiden, tetracosactide

Verlaging van het antihypertensieve effect (zout- en waterretentie als gevolg van corticosteroiden).

Alfablokkers (prazosine, alfuzosine, doxazosine, tamsulosine, terazosine)

Verhoogd antihypertensief effect en verhoogd risico van orthostatische hypotensie.

Remmers van mechanistisch doel van rapamycine ('mechanistic Target Of Rapamycin', mTOR)

mTOR-remmers zoals sirolimus, temsirolimus en everolimus zijn CYP3A-substraten. Amlodipine is een zwakke CYP3A-remmer. Bij gelijktijdig gebruik van mTOR-remmers kan amlodipine de blootstelling aan mTOR-remmers verhogen.

Amifostine

Kan het antihypertensieve effect van amlodipine versterken.

Goud

Nitritoïde reacties (symptomen omvatten overmatig blozen, misselijkheid, braken en hypotensie) zijn zelden gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met injecteerbaar goud (natriumaurothiomalaat) en gelijktijdige behandeling met ACE-remmers, inclusief perindopril.

Gejodeerde contrastmiddelen

In gevallen van dehydratie veroorzaakt door diuretica is er een verhoogd risico op acute renale insufficiëntie, met name bij gebruik van hoge doses gejodeerde contrastmiddelen.

Rehydratie dient vóór toediening van de gejodeerde verbinding te worden uitgevoerd.

Calcium (zouten)

Risico op hypercalciëmie als gevolg van verminderde eliminatie van calcium in de urine.

Tacrolimus

Er is risico op verhoogde tacrolimusconcentraties in het bloed wanneer tacrolimus tegelijkertijd met amlodipine wordt toegediend en op verhoogde plasmacreatininespiegels zonder enige verandering in circulerende ciclosporinespiegels, zelfs wanneer er geen zout- en waterdepletie is, bij gelijktijdige toediening met indapamide.

Teneinde toxiciteit door tacrolimus te voorkomen, vereist de toediening van Tricorlix bij een patiënt behandeld met tacrolimus zorgvuldige monitoring van de tacrolimusconcentratie in het bloed en indien nodig aanpassing van de tacrolimusdosering.

Ciclosporine

Risico op verhoogde creatininespiegels zonder verandering in circulerende ciclosporinespiegels bij gelijktijdige toediening met indapamide, zelfs wanneer er geen zout- en waterdepletie is.

Er zijn geen studies naar de interactie van ciclosporine en amlodipine uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers of andere populaties, met uitzondering van niertransplantatiepatiënten, bij wie wisselende toenames van de ciclosporinedalconcentratie (gemiddeld 0 tot 40%) werden waargenomen. Monitoring van de ciclosporineconcentratie moet worden overwogen bij niertransplantatiepatiënten die worden behandeld met amlodipine en indien nodig moet de ciclosporinedosering worden verlaagd.

Grapefruit

Toediening van Tricorlix met grapefruit of grapefruitsap wordt niet aanbevolen aangezien de biologische beschikbaarheid van amlodipine bij sommige patiënten kan worden verhoogd met als resultaat toegenomen bloeddrukverlagende effecten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Gezien de effecten van de afzonderlijke componenten van dit combinatieproduct op zwangerschap en borstvoeding, wordt Tricorlix niet aanbevolen voor gebruik tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Tricorlix is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap.

Tricorlix wordt niet aanbevolen tijdens borstvoeding. Er dient daarom te worden besloten of men wil stoppen met de borstvoeding of dat het gebruik van Tricorlix wordt gestopt, waarbij rekening gehouden dient te worden met het belang van deze behandeling voor de moeder.

Zwangerschap

Perindopril

Het gebruik van ACE-remmers wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Het gebruik van ACE-remmers is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).
--

Epidemiologisch bewijs aangaande het risico van teratogeniteit na blootstelling aan ACE-remmers gedurende het eerste trimester van de zwangerschap is niet eenduidig; een klein verhoogd risico kan echter niet worden uitgesloten. Tenzij vervolgetherapie met ACE-remmers van essentieel belang wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen overstappen op een alternatieve anti-hypertensiebehandeling met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap. Als zwangerschap is vastgesteld, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt worden en indien van toepassing, moet met een andere behandeling gestart worden.

Blootstelling aan een ACE-remmerbehandeling tijdens het tweede en derde trimester veroorzaakt foetotoxiciteit bij de mens (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, vertraging van de verbening van de schedel) en neonatale toxiciteit (renaal falen, hypotensie, hyperkaliëmie) (zie rubriek 5.3).

Indien de moeder vanaf het tweede trimester van de zwangerschap is blootgesteld aan ACE-remmers wordt aanbevolen de nierfunctie en de schedel te controleren door middel van een echografie. Kinderen wiens moeders ACE-remmers hebben genomen moeten nauwkeurig onderzocht worden op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Indapamide

Er zijn geen of beperkte gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van indapamide bij zwangere vrouwen. Verlengde blootstelling aan thiazide gedurende het derde trimester van de zwangerschap kan het moederlijk plasmavolume en de uteroplacentale doorbloeding reduceren,

wat een foetoplacentale ischemie en vertraging in de groei kan veroorzaken. Bovendien zijn zeldzame gevallen gemeld van hypoglykemie en trombocytopenie bij pasgeborenen volgend op blootstelling tegen het einde van de zwangerschap.

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

Borstvoeding

Tricorlix wordt niet aanbevolen tijdens borstvoeding.

Perindopril

Daar er geen informatie beschikbaar is met betrekking tot het gebruik van perindopril tijdens de borstvoedingsperiode, wordt perindopril niet aanbevolen en wordt de voorkeur gegeven aan alternatieve behandelingen met meer gevestigde veiligheidsprofielen tijdens de borstvoedingsperiode, met name tijdens het voeden van een pasgeboren of een te vroeg geboren baby.

Amlodipine

Amlodipine wordt in de moedermelk uitgescheiden. Het deel van de dosis voor de moeder die de zuigeling binnenkrijgt is geschat met een interkwartiel bereik van 3–7 %, met een maximum van 15 %. Het effect van amlodipine op zuigelingen is onbekend.

Indapamide

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van indapamide of metaboliëten in de moedermelk. Overgevoeligheid voor geneesmiddelen op basis van sulfonamiden en hypokaliëmie kan optreden. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Indapamide is nauw verwant aan thiazidediuretica die tijdens de borstvoedingsperiode in verband zijn gebracht met een vermindering of zelfs onderdrukking van de melksecretie.

Vruchtbaarheid

Voor zowel perindopril als 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.

Amlodipine

Er zijn meldingen gedaan van reversibele biochemische veranderingen in de kop van spermatozoa bij sommige patiënten die werden behandeld met calciumkanaalblockers. Klinische gegevens met betrekking tot het mogelijke effect van amlodipine op de vruchtbaarheid zijn onvoldoende. In één onderzoek met ratten werden nadelige effecten op de mannelijke vruchtbaarheid gevonden (zie rubriek 5.3).

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten van Tricorlix op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Perindopril, amlodipine en indapamide kunnen een geringe of matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Wanneer patiënten last hebben van duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid, lusteloosheid of misselijkheid, kan het reactievermogen zijn aangetast.

Als gevolg daarvan kan de rijvaardigheid of het vermogen machines te bedienen worden aangetast. Voorzichtigheid is aanbevolen met Tricorlix, vooral aan het begin van de behandeling.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen bij afzonderlijk toegediend perindopril, amlodipine en indapamide: hypokaliëmie, oedeem, duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie, somnolentie, dysgeusie, verminderd gezichtsvermogen, diplopie, tinnitus, vertigo, palpitations, overmatig blozen, hypotensie (en effecten die verband houden met hypotensie), hoesten, dyspneu, maagdarmsstelsel-aandoeningen (abdominale pijn, obstipatie, diarree, misselijkheid, dyspepsie, braken), verandering in stoelgang, pruritus, rash, rash maculo-papulair, spierspasmen, gewrichtszwelling (enkelzwelling), asthenie en vermoeidheid.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden waargenomen tijdens behandeling met perindopril, amlodipine of indapamide afzonderlijk toegediend, en zijn geklasseerd volgens de MedDRA-indeling naar lichaamssysteem en naar de volgende frequentie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA Systeem/ orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie		
		Perindopril	Amlodipine	Indapamide
Infecties en parasitaire aandoeningen	Rinitis	Zeer zelden	Soms	-
Endocriene aandoeningen	Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)	Zelden	-	-
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Eosinofilie	Soms*	-	-
	Agranulocytose (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-	Zeer zelden
	Aplastische anemie	-	-	Zeer zelden
	Pancytopenie	Zeer zelden	-	-
	Leukopenie (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Zeer zelden	Zeer zelden
	Neutropenie (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-	-
	Hemolytische anemie	Zeer zelden	-	Zeer zelden
	Trombocytopenie (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Zeer zelden	Zeer zelden
Immuunsysteem-aandoeningen	Overgevoeligheid	-	Zeer zelden	Vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie	-	-	Vaak
	Hypoglykemie (zie rubrieken 4.4 en 4.5)	Soms*	-	-
	Hyperkaliëmie reversibel na het stoppen (zie rubriek 4.4)	Soms*	-	-
	Hyponatriëmie (zie rubriek 4.4)	Soms*	-	Soms
	Hypochloremie	-	-	Zelden
	Hypomagnesiëmie	-	-	Zelden
	Hyperglykemie	-	Zeer zelden	Niet bekend
	Hypercalciëmie	-	-	Zeer zelden
Psychische stoornissen	Insomnia	-	Soms	-
	Stemming veranderd (inclusief angst)	Soms	Soms	-
	Depressie	Soms*	Soms	-
	Slaapstoornis	Soms	-	-
	Verwarde toestand	Zeer zelden	Zelden	-
Zenuwstelsel-aandoeningen	Duizeligheid (met name aan het begin van de behandeling)	Vaak	Vaak	-
	Hoofdpijn (met name aan het begin van de behandeling)	Vaak	Vaak	Zelden
	Paresthesie	Vaak	Soms	Zelden

MedDRA Systeem/ orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie		
		Perindopril	Amlodipine	Indapamide
	Somnolentie (met name aan het begin van de behandeling)	Soms*	Vaak	-
	Hypo-esthesie	-	Soms	-
	Dysgeusie	Vaak	Soms	-
	Tremor	-	Soms	-
	Syncope	Soms*	Soms	Niet bekend
	Hypertonie	-	Zeer zelden	-
	Perifere neuropathie	-	Zeer zelden	-
	Beroerte, mogelijk secundair aan excessieve hypotensie bij patiënten met verhoogd risico (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-	-
	Extrapiramidale aandoening (extrapiramidaal syndroom)	-	Niet bekend	-
Oogaandoeningen	Gezichtsvermogen afgenomen	Vaak	Vaak	Niet bekend
	Nauwe kamerhoekglaucoom	-	-	Niet bekend
	Choroïdale effusie	-	-	Niet bekend
	Diplopie	-	Vaak	-
	Myopie	-	-	Niet bekend
	Wazigzien	-	-	Niet bekend
Evenwichtsorganen ooraandoeningen	Tinnitus	Vaak	Soms	-
	Vertigo	Vaak	-	Zelden
Hartaandoeningen	Hartkloppingen	Soms*	Vaak	-
	Tachycardie	Soms*	-	-
	Angina pectoris (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-	-
	Aritmie (inclusief bradycardie, ventriculaire tachycardie en atriale fibrillatie)	Zeer zelden	Soms	Zeer zelden
	Myocardinfarct, mogelijk secundair aan excessieve hypotensie bij patiënten met verhoogd risico (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Zeer zelden	-
	Torsade de pointes (mogelijk fataal) (zie rubrieken 4.4 en 4.5)	-	-	Niet bekend
Bloedvat-aandoeningen	Overmatig blozen	Zelden*	Vaak	-
	Hypotensie (en effecten gerelateerd aan hypotensie) (zie rubriek 4.4)	Vaak	Soms	Zeer zelden
	Vasculitis	Soms*	Zeer zelden	-
	Fenomeen van Raynaud	Niet bekend	-	-
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Hoest	Vaak	Soms	-
	Dyspneu	Vaak	Vaak	-
	Bronchospasme	Soms	-	-
	Eosinofiele pneumonie	Zeer zelden	-	-
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Abdominale pijn	Vaak	Vaak	-
	Constipatie	Vaak	Vaak	Zelden
	Diarree	Vaak	Vaak	-
	Dyspepsie	Vaak	Vaak	-
	Misselijkheid	Vaak	Vaak	Zelden
	Braken	Vaak	Soms	Soms
	Droge mond	Soms	Soms	Zelden
	Verandering in stoelgang	-	Vaak	-
	Gingiva-hyperplasie	-	Zeer zelden	-
	Pancreatitis	Zeer zelden	Zeer zelden	Zeer zelden
	Gastritis	-	Zeer zelden	-

MedDRA Systeem/ orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie		
		Perindopril	Amlodipine	Indapamide
Lever- en galaandoeningen	Hepatitis, cytolytisch of cholestatisch (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Zeer zelden	Niet bekend
	Geelzucht	-	Zeer zelden	-
	Leverfunctie afwijkend	-	-	Zeer zelden
	Mogelijke aanvang van hepatische encefalopathie in geval van leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3 en 4.4)	-	-	Niet bekend
Huid- en onderhuid- aandoeningen	Pruritus	Vaak	Soms	-
	Rash	Vaak	Soms	-
	Exantheem	-	Soms	-
	Rash maculo-papulair	-	-	Vaak
	Urticaria (zie rubriek 4.4)	Soms	Soms	Zeer zelden
	Angio-oedeem van gezicht, ledematen, lippen, slijmvliezen, tong, glottis en/of larynx (zie rubriek 4.4)	Soms	Zeer zelden	Zeer zelden
	Alopecia	-	Soms	-
	Purpura	-	Soms	Soms
	Huidverkleuring	-	Soms	-
	Hyperhidrose	Soms	Soms	-
	Fotosensitiviteitsreactie (zie rubriek 4.4)	Soms*	Zeer zelden	Niet bekend
	Pemfigoïd	Soms*	-	-
	Verergering van psoriasis	Zelden	-	-
	Erythema multiforme	Zeer zelden	Zeer zelden	-
	Syndroom van Stevens-Johnson	-	Zeer zelden	Zeer zelden
	Exfoliatieve dermatitis	-	Zeer zelden	-
Toxische epidermale necrolyse	-	Niet bekend	Zeer zelden	
Quincke-oedeem	-	Zeer zelden	-	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen	Spierspasmen	Vaak	Vaak	Niet bekend
	Gewrichtszwelling (enkelzwelling)	-	Vaak	-
	Artralgie	Soms*	Soms	-
	Spierzwakte	-	-	Niet bekend
	Myalgie	Soms*	Soms	Niet bekend
	Rabdomyolyse	-	-	Niet bekend
	Rugpijn	-	Soms	-
	Mogelijke verslechtering van reeds bestaande acute lupus erythematosus disseminatus	-	-	Niet bekend
Nier- en urineweg- aandoeningen	Urinelozingsaandoening	-	Soms	-
	Nachtelijke mictie	-	Soms	-
	Pollakisurie	-	Soms	-
	Anurie/oligurie	Zelden*	-	-
	Acuut renaal falen	Zelden	-	-
	Renaal falen	Soms	-	Zeer zelden
Voortplantings- stelsel- en borstaandoeningen	Erectiele disfunctie	Soms	Soms	Soms
	Gynaecomastie	-	Soms	-
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	Asthenie	Vaak	Vaak	-
	Vermoeidheid	-	Vaak	Zelden
	Oedeem	-	Zeer vaak	-
	Perifeer oedeem	Soms*	-	-
	Pijn op de borst	Soms*	Soms	-
	Pijn	-	Soms	-
	Malaise	Soms*	Soms	-
Pyrexie	Soms*	-	-	

MedDRA Systeem/ orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie		
		Perindopril	Amlodipine	Indapamide
Onderzoeken	Gewichtsstijging	-	Soms	-
	Gewichtsvermindering	-	Soms	-
	Bloed ureum verhoogd	Soms*	-	-
	Bloed creatinine verhoogd	Soms*	-	-
	Bloed bilirubine verhoogd	Zelden	-	-
	Leverenzym verhoogd	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
	Hemoglobine verlaagd en hematocriet verlaagd (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-	-
	Elektrocardiogram QT-verlengd (zie rubrieken 4.4 en 4.5)	-	-	Niet bekend
	Bloed urinezuur verhoogd	-	-	Niet bekend
Letsels, intoxicaties en verrichtings- complicaties	Val	Soms*	-	-

* Frequentie berekend aan de hand van klinische onderzoeken 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.

4.9 Overdosering

Er is geen ervaring met overdosering van Tricorlix.

Perindopril

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar voor overdosering bij mensen.

Symptomen

De symptomen die gepaard gaan met overdosering van ACE-remmers kunnen hypotensie, circulatoire shock, elektrolytenverstoringen, renaal falen, hyperventilatie, tachycardie, palpitations, bradycardie, duizeligheid, angst en hoest omvatten.

Behandeling

De aanbevolen behandeling van overdosering is intraveneuze infusie van normale zoutoplossing. Als er hypotensie optreedt, dient de patiënt in de shockpositie gebracht te worden. Indien beschikbaar, kan men ook een infusie met angiotensine II en/of de intraveneuze toediening van catecholamines overwegen. Perindopril kan uit de systemische circulatie verwijderd worden door hemodialyse (zie rubriek 4.4). Een behandeling met een pacemaker is aangewezen bij behandelingsresistente bradycardie. De vitale functies, de serumelektrolyten en de creatininespiegels dienen continu gevolgd te worden.

Amlodipine

De ervaring met opzettelijke overdosering bij mensen is beperkt.

Symptomen

Beschikbare gegevens geven aan dat zware overdosering zou kunnen resulteren in excessieve perifere vasodilatatie en mogelijk reflaxtachycardie. Er zijn duidelijke en mogelijk langdurige systemische hypotensie tot en met shock met fatale afloop gerapporteerd.

Niet-cardiogeen longoedeem is zelden gemeld als gevolg van een overdosis amlodipine die zich kan manifesteren met een vertraagde aanvang (24-48 uur na inname) en waarbij beademingsondersteuning nodig is. Vroegtijdige reanimatiemaatregelen (inclusief vochtophoping) om de perfusie en het hartminuutvolume op peil te houden, kunnen precipiterende factoren zijn.

Behandeling

Bij klinisch significante hypotensie als gevolg van overdosering met amlodipine is actieve cardiovasculaire ondersteuning, inclusief frequente controle van hart- en respiratoire functie, hoog plaatsen van extremiteiten en aandacht voor circulerend vloeistofvolume en urineproductie noodzakelijk.

Een vaatvernauwer kan van nut zijn om de vaattonus en bloeddruk te herstellen, op voorwaarde dat het gebruik ervan niet gecontra-indiceerd is. Het intraveneus toedienen van calciumgluconaat kan gunstig zijn om de effecten van de calciumkanaalblokkering om te keren.

In sommige gevallen kan maagspoeling de moeite waard zijn. Bij gezonde vrijwilligers is aangetoond dat het gebruik van kool tot maximaal 2 uur na toediening van 10 mg amlodipine de absorptiesnelheid van amlodipine verlaagt.

Daar amlodipine sterk proteïne-gebonden is, zal dialyse waarschijnlijk geen nut hebben.

Indapamide

Symptomen

Indapamide is vrij van toxiciteit gebleken tot 40 mg, d.w.z. 16 keer de therapeutische dosis.

Tekenen van acute vergiftiging zijn bovenal water/elektrolytverstoringen (hyponatriëmie, hypokaliëmie). Klinisch, kans op misselijkheid, braken, hypotensie, krampen, vertigo, slaperigheid, verwardheid, polyurie of oligurie mogelijk tot het punt van anurie (door hypovolemie).

Behandeling

De eerste maatregelen zijn snelle eliminatie van de ingeslikte stof(fen) door maagspoeling en/of toediening van geactiveerde kool, gevolgd door normalisering van de water- en elektrolytenbalans op een gespecialiseerde afdeling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: stoffen die op het renine-angiotensinesysteem inwerken, ACE-remmers, andere combinaties, perindopril, amlodipine en indapamide, ATC-code: C09BX01

Tricorlix is een combinatie van drie antihypertensieve componenten met complementaire mechanismen voor het onder controle houden van de bloeddruk bij patiënten met hypertensie. Perindopril-argininezout is een remmer van angiotensineconverterend enzym, amlodipine, een calciumionfluxremmer van de dihydropyridine-groep en indapamide, een chloorsulfamoyldiureticum. De farmacologische eigenschappen van Tricorlix zijn ontleend aan die van elk van de componenten die afzonderlijk worden genomen. De combinatie van deze stoffen heeft een additief antihypertensief effect.

Werkingsmechanisme

Perindopril

Perindopril is een remmer van het angiotensineconverterend enzym (ACE) dat angiotensine I omzet in angiotensine II. Het converterende enzym, of kinase, is een exopeptidase dat angiotensine I omzet in het vaatvernauwende angiotensine II, en dat zorgt voor de afbraak van het vaatverwijdende bradykinine tot een inactief heptapeptide. Remming van het enzym leidt tot een vermindering van angiotensine II in het plasma, wat leidt tot verhoogde activiteit van renine in het plasma (door remming van de negatieve feedback van renineafgifte) en verminderde aldosteronsecretie. Aangezien ACE bradykinine inactieveert, leidt de remming van ACE ook tot een verhoogde activiteit van de circulerende en lokale kallikreïne-kininesystemen (en daarom ook tot de activering van het prostaglandinesysteem). Het is mogelijk dat dit mechanisme bijdraagt tot de bloeddrukverlagende werking van de ACE-remmers en ten dele verantwoordelijk is voor sommige van hun bijwerkingen (bijv. hoest).

Perindopril werkt via zijn actieve metaboliet, perindoprilaat. De andere metabolieten vertonen geen remming van de ACE-activiteit *in vitro*.

Amlodipine

Amlodipine is een calciumioninfluxremmer van de dihydropyridine-groep (langzame kanaalblokker of calciumionantagonist) en remt de transmembrane influx van calciumionen in de hartspier en de gladde spieren van bloedvaten.

Indapamide

Indapamide is een niet-thiazide-sulfonamide met een indoolring, behorend tot de familie van diuretica. In een dosis van 2,5 mg per dag oefent indapamide een langdurige antihypertensieve werking uit bij mensen met hypertensie.

Farmacodynamische effecten

Perindopril

Perindopril is werkzaam bij alle vormen van hypertensie: milde tot matige of ernstige. Zowel bij liggende als bij staande houding werd een daling van de systolische en diastolische arteriële bloeddruk waargenomen.

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 en blijft gehandhaafd zonder tachyfylaxie.

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

Perindopril heeft vaatverwijdende eigenschappen en herstelt de elasticiteit van de grote arteriële vertakkingen, corrigeert histomorfometrische veranderingen in weerstandsarteriën en vermindert de hypertrofie van de linker ventrikel.

Eventuele toevoeging van een thiazidediureticum leidt tot een extra synergistisch effect.

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

Amlodipine

De antihypertensieve werking van amlodipine komt tot stand door een direct ontspannend effect op gladde spieren van bloedvaten. Het exacte mechanisme waardoor amlodipine verlichting brengt bij angina pectoris is niet volledig vastgesteld, maar amlodipine verlaagt de totale ischemische belasting door de volgende twee werkingen:

- Amlodipine verwijdt de perifere arteriolen en verlaagt zo de totale perifere weerstand (afterload) waartegen het hart werkt. Aangezien de hartfrequentie stabiel blijft, verlaagt deze ontlasting van het hart het energiegebruik en de zuurstofbehoefte van het myocard.
- Waarschijnlijk spelen de dilatatie van de grote kransslagaders en de coronaire arteriolen ook een rol bij de werking van amlodipine, zowel in normale als in ischemische zones. Deze dilatatie verhoogt de zuurstoftoevoer naar het myocard bij patiënten met een spasme van de kransslagader (Prinzmetal of variant-angina).

Bij patiënten met hypertensie wordt met een eenmaal daagse toediening een klinisch significante vermindering van de bloeddruk (zowel liggend als staand) bereikt, die 24 uur aanhoudt. Door het trage actiemechanisme is acute hypotensie geen kenmerk van amlodipine-toediening. Amlodipine werd niet gekoppeld aan metabolische bijwerkingen of veranderingen van plasmalipiden en is geschikt voor gebruik bij patiënten met astma, diabetes en jicht.

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

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Perindopril/amlodipine

Het onderzoek ASCOT-BPLA werd opgezet om 2 antihypertensieve behandelingsstrategieën (amlodipine ± perindopril vs. atenolol ± bendroflumethiazide) te vergelijken voor de preventie van voorvallen van coronaire hartziekte bij 19.257 hypertensieve patiënten die geen voorgeschiedenis van coronaire hartziekte en minstens 3 andere CV-risicofactoren hebben.

Het primaire eindpunt was het gecombineerde van niet-fataal myocardinfarct en fatale coronaire hartziekte. Het onderzoek werd voortijdig stopgezet vanwege een significante verlaging in mortaliteit in de amlodipinegroep in vergelijking met de atenololgroep.

Het amlodipine ± perindopril-schema verlaagde de brachiale bloeddruk doeltreffender dan het schema op basis van atenolol, met een gemiddeld systolisch verschil van 2,7 mmHg ($p < 0,0001$) en diastolisch verschil van 1,9 mmHg ($p < 0,0001$) in het onderzoek. Vergeleken met het schema op basis van atenolol verlaagde amlodipine ± perindopril het risico op niet-fataal myocardinfarct (MI) + fatale coronaire hartziekte met 10%, met inbegrip van stil MI met 13% ($p = 0,04$); coronaire voorvallen met 13% ($p = 0,007$); cardiovasculaire voorvallen en procedures met 16% ($p < 0,0001$); de totale mortaliteit met 11% ($p = 0,02$); cardiovasculaire mortaliteit met 24% ($p = 0,001$); fatale en niet-fatale beroerte met 23% ($p = 0,0003$); ontwikkeling van diabetes mellitus met 30% ($p < 0,0001$); ontwikkeling van verminderde nierfunctie met 15% ($p = 0,02$); fataal en niet-fataal hartfalen met 16% (NS).

In een 6 maanden durend multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, met werkzame stof gecontroleerd onderzoek kregen 1.774 patiënten met lichte tot matige hypertensie ofwel perindopril 3,5 mg/amlodipine 2,5 mg, omhoog getitreerd tot 7 mg/5 mg, en 14 mg/10 mg, daarna tot 14 mg/10 mg gecombineerd met indapamide 1,5 mg, dan wel een valsartan-amlodipine-schema (valsartan 80 mg omhoog getitreerd tot 160 mg en tot valsartan/amlodipine 160 mg/5 mg, daarna tot valsartan/amlodipine 160 mg/10 mg).

Na 3 maanden vertoonde het perindopril/amlodipine-schema een klinisch en statistisch significante gemiddelde daling in SBP/DBP (25,9/16,9 mmHg) in vergelijking met het valsartan-amlodipine-schema (23,6/15,5 mmHg) ($p < 0,001$ voor alle vergelijkingen).

De bloeddruk werd onder controle gebracht bij 56,4% van de met het perindopril/amlodipine-schema behandelde patiënten tegenover 49,0% met het valsartan-amlodipine-schema ($p = 0,002$), en het percentage responders was respectievelijk 87,4% tegenover 81,6% ($p < 0,001$).

De superioriteit van het perindopril/amlodipine-schema ten opzichte van het valsartan-amlodipine-schema op de daling in bloeddruk en het responderspercentage werd vanaf 1 maand waargenomen en bleef bij elk bezoek tot 6 maanden gehandhaafd.

Deze resultaten werden bevestigd in een geautomatiseerde bloeddrukmonitoring (ABPM) over 24 uur, uitgevoerd bij een deelgroep van 1.029 patiënten. Na 3 maanden en 6 maanden was de daling van de gemiddelde SBP en DBP gedurende 24 uur groter met het perindopril/amlodipine-schema (respectievelijk 15,5/9,4 mmHg en 17/10,4 mmHg) in vergelijking met het valsartan-amlodipine-schema (respectievelijk 12,7/8,0 mmHg en 14,7/9,2 mmHg) ($p \leq 0,001$).

Tijdens de 8 maanden durende open-label follow-up onder 1.554 patiënten lag het veiligheidsprofiel van perindopril/amlodipine op een lijn met de veiligheidsprofielen van perindopril en amlodipine.

In een 9 maanden durend multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, met werkzame stof gecontroleerd onderzoek kregen 3.270 patiënten met lichte tot ernstige hypertensie ofwel perindopril/amlodipine 3,5 mg/2,5 mg, omhoog getitreerd tot 7 mg/5 mg, 14 mg/5 mg en daarna 14 mg/10 mg, dan wel een irbesartan-hydrochloorthiazide-schema (irbesartan 150 mg, daarna irbesartan/hydrochloorthiazide 150 mg/12,5 mg, 300 mg/12,5 mg en 300 mg/25 mg).

Het deel van de patiënten met onder controle gebrachte bloeddruk nam statistisch significant toe met elk van de perindopril/amlodipine-behandelingsdoses gedurende elke beoordelingsperiode ($p < 0,001$ tot 3 maanden en $p \leq 0,003$ tot 6 maanden).

Na 6 maanden van behandeling was de gemiddelde daling in bloeddruk vergelijkbaar in de perindopril/amlodipine-groep (22,0/10,1 mmHg) en de irbesartan-hydrochloorthiazide-groep (22,5/9,6 mmHg) voor zowel SBP ($p = 0,116$) als DBP ($p = 0,050$).

De vaakst voorkomende bijwerkingen in klinische onderzoeken waren duizeligheid, hoesten en oedeem.

De in de klinische onderzoeken gemelde bijwerkingen kwamen overeen met die welke werden verwacht vanuit de veiligheidsprofielen van de bestanddelen perindopril en amlodipine.

Perindopril/indapamide

In PICXEL, een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind actief gecontroleerd onderzoek werd op echocardiografie het effect van de perindopril/indapamide-combinatie op hypertrofie van de linker ventrikel (LVH) versus enalaprilmonotherapie onderzocht.

In PICXEL werden hypertensieve patiënten met LVH (gedefinieerd als linker ventriculaire massa-index (LVMI) > 120 g/m² bij mannen en > 100 g/m² bij vrouwen) gerandomiseerd naar hetzij perindopril-tert-butylamine 2 mg (overeenkomend met 2,5 mg perindoprilarginine)/indapamide 0,625 mg, hetzij eenmaal daags enalapril 10 mg voor een behandeling van één jaar. De dosis werd aangepast conform bloeddrukcontrole, tot maximaal perindopril-tert-butylamine 8 mg (overeenkomend met 10 mg perindoprilarginine) en indapamide 2,5 mg of eenmaal daags enalapril 40 mg. Slechts 34% van de proefpersonen bleef onder behandeling met perindopril-tert-butylamine 2 mg (overeenkomend met 2,5 mg perindoprilarginine)/indapamide 0,625 mg (versus 20% met enalapril 10 mg).

Aan het einde van de behandeling was de LVMI aanzienlijk meer gedaald in de perindopril/indapamide-groep ($-10,1$ g/m²) dan in de enalaprilgroep ($-1,1$ g/m²) in de volledig gerandomiseerde patiëntenpopulatie. Het verschil tussen de groepen in LVMI-verandering was $-8,3$ (95% BI $[-11,5; -5,0]$, $p < 0,0001$).

Een beter effect op LVMI werd bereikt met hogere doses perindopril/indapamide dan die, die zijn gelicentieerd voor perindopril/indapamide 2,5 mg/0,625 mg en perindopril/indapamide 5 mg/1,25 mg. Met betrekking tot bloeddruk waren de geraamde gemiddelde verschillen tussen groepen bij de gerandomiseerde populatie respectievelijk $-5,8$ mmHg (95% BI $[-7,9; -3,7]$, $p < 0,0001$) voor systolische bloeddruk en $-2,3$ mmHg (95% BI $[-3,6; -0,9]$, $p = 0,0004$) voor diastolische bloeddruk, ten gunste van de perindopril/indapamide-groep.

Het ADVANCE-onderzoek was een multicentrisch, internationaal, gerandomiseerd, 2x2 factorieel ontworpen onderzoek, gericht op het bepalen van de voordelen van bloeddrukverlaging met de vaste combinatie perindopril/indapamide vs. placebo bovenop de huidige standaardtherapie (dubbelblinde vergelijking) en van intensieve glucosecontrolebehandeling op basis van gliclazide MR (HbA1c-doelwaarde van 6,5% of lager) vs. standaard glucosecontrole (PROBE-ontwerp [Prospective Randomised Open study with Blinded Evaluation (prospectief gerandomiseerd open onderzoek met

geblindeerde evaluatie)) op grote macrovasculaire en microvasculaire incidenten bij patiënten met diabetes type 2.

Het primaire eindpunt was een samenstelling van grote macrovasculaire (cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte) en microvasculaire (nieuwe of verslechterende nefropathie en oogziekte) incidenten.

Over het geheel genomen waren 11.140 patiënten met diabetes type 2 (gemiddelde waarden: leeftijd 66 jaar, BMI 28 kg/m², duur van diabetes 8 jaar, HbA1c 7,5% en SBD/DBD 145/81 mmHg) betrokken bij het onderzoek. Onder hen was 83% hypertensief, 32% en 10% vertoonde een voorgeschiedenis van respectievelijk macro- of microvasculaire ziekte en 27% had micro-albuminurie. Gelijktijdige behandelingen omvatten bloeddrukverlagende middelen (75%), lipidenverlagende middelen (35%, voornamelijk statinen 28%), aspirine of andere antibloedplaatjesmiddelen (47%).

Na een 6 weken durende inlooperperiode op open perindopril/indapamide-combinatie en gebruikelijke glucoseverlagende behandeling, werden patiënten willekeurig toegewezen aan placebo (n = 5.571) of perindopril/indapamide-combinatie (n = 5.569).

Na een gemiddelde duur van follow-up van 4,3 jaar resulteerde de behandeling met perindopril/indapamide in een significante relatieve risicoverlaging van 9% in het primaire eindpunt (95% BI [0,828;0,996], p = 0,041).

Dit voordeel werd gedreven door een significante relatieve risicoverlaging van 14% in totale mortaliteit (95% BI [0,75;0,98], p = 0,025), van 18% in cardiovasculaire overlijdens (95% BI [0,68;0,98], p = 0,027) en van 21% in totale renale incidenten (95% BI [0,74;0,86], p < 0,001) in de perindopril/indapamide-groep in vergelijking met de placebogroep.

In de betreffende sub-groep van hypertensieve patiënten was er een relatieve risicoverlaging van 9% in de gecombineerde grote macrovasculaire en microvasculaire incidenten in de perindopril/indapamide-groep in vergelijking met de placebogroep (95% BI [0,82;1,00], p = 0,052).

Er waren ook een significante relatieve risicoverlaging van 16% in totale mortaliteit (95% BI [0,73;0,97], p = 0,019), van 20% in cardiovasculaire overlijdens (95% BI [0,66;0,97], p = 0,023) en van 20% in totale renale incidenten (95% BI [0,73;0,87], p < 0,001) in de perindopril/indapamide-groep in vergelijking met de placebogroep.

De voordelen van de bloeddrukverlagende interventie waren onafhankelijk van die welke werden geobserveerd met de intensieve glucosecontrolebehandeling.

Amlodipine

Een gerandomiseerde dubbelblinde morbiditeit-mortaliteitsstudie, genaamd de Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) werd uitgevoerd om recentere geneesmiddelenbehandelingen te vergelijken: amlodipine 2,5-10 mg/d (calciumkanaalblokker) of lisinopril 10-40 mg/d (ACE-remmer) als eerstelijnsbehandelingen met die van het thiazide-diureticum chloorthalidon 12,5-25 mg/d bij milde tot matige hypertensie.

In totaal werden 33.357 hypertensieve patiënten van 55 jaar of ouder gerandomiseerd en opgevolgd gedurende gemiddeld 4,9 jaar. De patiënten hadden minimaal één extra risicofactor voor coronair hartlijden, waaronder: eerder myocardinfarct of beroerte (> 6 maanden vóór inschrijving) of documentatie van andere atherosclerotische cardiovasculaire ziekte (totaal 51,5%), diabetes type 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), linkerventrikelhypertrofie aangetoond via electrocardiogram of echocardiografie (20,9%), actief sigaretten roken (21,9%).

Het primair eindpunt was een samenstelling van fataal coronair hartlijden of niet-fataal myocardinfarct. Er was geen significant verschil wat betreft het primaire eindpunt tussen een behandeling op basis van amlodipine en een op basis van chloorthalidon: RR 0,98 (95% BI [0,90;1,07] p = 0,65). Bij de secundaire eindpunten was de incidentie van hartfalen (onderdeel van een samengesteld gecombineerd cardiovasculair eindpunt) significant hoger in de amlodipine-groep vergeleken met de chloorthalidon-groep (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, (95% BI [1,25;1,52] p < 0,001)). Er was echter geen significant verschil in mortaliteit (ongeacht de oorzaak) tussen een behandeling op basis van amlodipine en een op basis van chloorthalidon, RR 0,96 (95% BI [0,89;1,02] p = 0,20).

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) in klinische studies

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken (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 eindorgaanschade. 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 nier- 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 vergelijkbare farmacodynamische eigenschappen zijn deze resultaten 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 relevante ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

Pediatrijsche patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Tricorlix bij kinderen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met de vaste dosiscombinatie in alle subgroepen van pediatrijsche patiënten met hypertensie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrijsch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Tricorlix

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

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.

Perindopril is een prodrug. Zevenentwintig procent van de toegediende dosis perindopril bereikt de bloedsomloop als de actieve metaboliet perindopriilaat. Behalve het actieve perindopriilaat ontstaan er uit perindopril vijf metabolieten, alle inactief. De piekplasmaconcentratie van perindopriilaat wordt binnen 3 tot 4 uur bereikt.

Aangezien de inname van voedsel de omzetting in perindopriilaat, en daarmee de biologische beschikbaarheid, vermindert, moet perindoprilarginine's morgens voor de maaltijd oraal worden toegediend als enkelvoudige eenmaal daagse dosis.

Er is een lineaire relatie tussen de dosis perindopril en de plasmablootstelling ervan aangetoond.

Distributie

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

Eliminatie

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

Amlodipine

Absorptie, distributie, plasma-eiwitbinding

Amlodipine wordt na orale toediening van therapeutische doses goed in het plasma opgenomen met maximale bloedspiegels die 6 tot 12 uur na inname bereikt worden. De absolute biologische beschikbaarheid wordt geschat op 64-80%. Het distributievolume is ongeveer 21 l/kg. Uit in-vitrostudies is gebleken dat ongeveer 97,5% van het circulerende amlodipine aan plasma-eiwit is gebonden.

De biologische beschikbaarheid van amlodipine wordt niet beïnvloed door het nemen van voedsel.

Biotransformatie en eliminatie

De terminale plasma-eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 35-50 uur en komt overeen met eenmaal daagse dosering. Amlodipine wordt door de lever uitgebreid gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten; 10% van de moederverbinding en 60% van de metabolieten wordt uitgescheiden in de urine.

Indapamide

Absorptie

Indapamide wordt na orale toediening snel en volledig geabsorbeerd. De piekplasmaconcentratie wordt na 1 tot 2 uur bereikt.

Distributie

Indapamide concentreert zich in de erythrocyten en wordt voor 79% gebonden aan plasma-eiwitten en erythrocyten. Het wordt door de vaatwand opgenomen in gladde spieren vanwege de hoge vetoplosbaarheid ervan.

Metabolisme en eliminatie

70% van een enkelvoudige orale dosis wordt door de nieren geëlimineerd en 23% door het spijsverteringsstelsel. Indapamide wordt in een duidelijke mate gemetaboliseerd, waarbij 7% van het onveranderde product in de 48 uur na toediening in de urine wordt teruggevonden. De eliminatiehalfwaardetijd (β -fase) van indapamide is ongeveer 15-18 uur.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten (leeftijd onder 18 jaar)

Er zijn geen farmacokinetische gegevens bekend voor de pediatrische populatie.

Ouderen

De tijd nodig om piek-plasmaconcentraties van amlodipine te bereiken is bij oudere en jongere patiënten vergelijkbaar. Bij oudere patiënten kan de klaring van amlodipine afnemen waardoor de AUC en de eliminatiehalfwaardetijd toenemen.

Het instellen van de behandeling moet bij ouderen met voorzorg gebeuren, afhankelijk van de nierfunctie.

De eliminatie van perindopriilaat is verminderd bij ouderen. De nierfunctie moet gemonitord worden. Daarom omvat de gebruikelijke medische follow-up de monitoring van creatinine en kalium (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Leverinsufficiëntie

Voorzorg is geboden bij patiënten met leverziekte (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Er zijn zeer beperkte klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot toediening van amlodipine bij patiënten met afgenomen leverfunctie. Patiënten met leverinsufficiëntie hebben een verminderde amlodipineklaring, hetgeen resulteert in een langere halfwaardetijd en een verhoging van AUC van ongeveer 40-60%.

De kinetiek van perindopril is gewijzigd bij patiënten met cirrose: leverklaring van het moedermolecuul is met de helft verminderd. De hoeveelheid gevormd perindopriilaat is echter niet verminderd en daarom is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Perindopril

In de studies naar chronische orale toxiciteit (ratten en apen) is het doelorgaan de nieren, met reversibele letsels.

Er werd geen mutageniteit waargenomen in *in vitro* of *in vivo* studies.

Reproductietoxicologische studies (ratten, muizen, konijnen en apen) toonden geen tekenen van embryotoxiciteit of teratogeniteit. De remmers van angiotensineconverterend enzym, als klasse, bleken echter schadelijke effecten te hebben op de laattijdige foetale ontwikkeling, wat leidde tot foetaal overlijden en congenitale effecten bij knaagdieren en konijnen: er werden nierletsels waargenomen, alsook een toename van de peri- en postnatale mortaliteit.

Er werd geen carcinogeniteit waargenomen in langetermijnstudies bij ratten en muizen. De vruchtbaarheid werd noch bij mannelijke, noch bij vrouwelijke ratten aangetast.

Amlodipine

Reproductietoxicologie

Onderzoeken naar voortplanting bij ratten en muizen hebben een late worp en langdurige worp en verminderde overleving van de jongen aangetoond bij doseringen van ongeveer 50 keer de maximaal aanbevolen dosering voor mensen op basis van mg/kg.

Vermindering van vruchtbaarheid

Er was geen effect op de vruchtbaarheid van ratten die werden behandeld met amlodipine (mannetjes gedurende 64 dagen en vrouwtjes 14 dagen vóór de paring) bij doses tot maximaal 10 mg/kg/dag (8 keer* de maximaal aanbevolen dosis voor mensen van 10 mg op basis van mg/m²). Bij een ander onderzoek met ratten waarin de mannelijke ratten gedurende 30 dagen werden behandeld met amlodipinebesilaat in een dosis die vergelijkbaar was met de dosis voor mensen op basis van mg/kg, werd vermindering van het follikel-stimulerende hormoon en testosteron in plasma aangetroffen, evenals vermindering van spermadichtheid en in het aantal volgroeide spermatiden en Sertoli-cellen.

Carcinogenese, mutagenese

Ratten en muizen die gedurende twee jaar werden behandeld met amlodipine in het voer, in concentraties die werden berekend voor het verschaffen van dagelijkse doseringsniveaus van 0,5, 1,25 en 2,5 mg/kg/dag vertoonden geen aanwijzingen van carcinogeniteit. De hoogste dosis (voor muizen overeenkomend met, en voor ratten twee keer* de maximaal aanbevolen klinische dosis van 10 mg op basis van mg/m²) kwam dicht bij de maximaal getolereerde dosis voor muizen, maar niet voor ratten.

Mutageniteitsonderzoeken hebben geen effecten in verband met het geneesmiddel aangetoond op het gen- of chromosoomniveau.

*Op basis van het gewicht van de patiënt van 50 kg.

Indapamide

Indapamide kwam negatief uit testen op mutagene en carcinogene eigenschappen.

De hoogste oraal aan verschillende diersoorten toegediende doses (40 tot 8.000 keer de therapeutische dosis) hebben een versterking van de diuretische eigenschappen van indapamide aangetoond. De belangrijkste symptomen van vergiftiging tijdens onderzoeken naar acute toxiciteit met indapamide, intraveneus of intraperitoneaal toegediend, hielden verband met de farmacologische werking van indapamide, d.w.z. bradypneu en perifere vasodilatatie.

Uit onderzoek naar reproductietoxiciteit bleken geen embryotoxische of teratogene effecten.

De vruchtbaarheid werd noch bij mannelijke noch bij vrouwelijke ratten aangetast.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Calciumcarbonaat-zetmeelverbinding: calciumcarbonaat 90%, gepregelatineerd maiszetmeel 10%
Cellulose, microkristallijn (E460)
Croscarmellose natrium (E468)
Magnesiumstearaat (E470b)
Colloïdaal watervrij silica
Gepregelatineerd zetmeel

Filmomhulling van tablet

Glycerol (E422)
Hypromellose 6 mPa.s (E464)
Macrogol 6000
Magnesiumstearaat (E470b)
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Tabletcontainer met 10 filmomhulde tabletten: na openen moet Tricorlix binnen 10 dagen worden gebruikt.

Tabletcontainer met 30 filmomhulde tabletten: na openen moet Tricorlix binnen 30 dagen worden gebruikt.

Fles met 100 filmomhulde tabletten: na openen moet Tricorlix binnen 100 dagen worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10, 30, 60 of 90 filmomhulde tabletten in polypropyleen tablettencontainer voorzien van een flow-reducer van polyethyleen met lage dichtheid en een dop van polyethyleen met lage dichtheid met een droogmiddel.

100 filmomhulde tabletten in een fles van polyethyleen met hoge dichtheid met een schroefdop van polypropyleen met een droogmiddel.

Doos met 1 tablettencontainer met 10 filmomhulde tabletten.

Doos met 1 tablettencontainer met 30 filmomhulde tabletten.

Doos met 2 tablettencontainers met 30 filmomhulde tabletten.

Doos met 3 tablettencontainers met 30 filmomhulde tabletten.

Doos met 1 fles met 100 filmomhulde tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex - Frankrijk

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

RVG 120767

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 oktober 2018

Datum van laatste verlenging: 15 februari 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.9, 6.1 en 9: 2 november 2022