

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg filmomhulde tabletten

Perindopril/Indapamide Viatris 5 mg/1,25 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg: elke filmomhulde tablet bevat 1,6975 mg perindopril overeenkomend met 2,5 mg perindopril arginine en 0,625 mg indapamide.

Perindopril/Indapamide Viatris 5 mg/1,25 mg: elke filmomhulde tablet bevat 3,395 mg perindopril overeenkomend met 5 mg perindopril arginine en 1,25 mg indapamide.

Hulpstoffen met bekend effect: bevat lecithine (soja)

Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg: elke tablet bevat 33,325 mg lactosemonohydraat

Perindopril/Indapamide Viatris 5 mg/1,25 mg: elke tablet bevat 66,650 mg lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg zijn witte, capsulevormige, biconvexe, filmomhulde tabletten met de inscriptie 'P', breukstreep en 'I' aan de ene kant en 'M', breukstreep en '1' aan de andere kant.

Perindopril/Indapamide Viatris 5 mg/1,25 mg zijn witte, capsulevormige, biconvexe, filmomhulde tabletten met de inscriptie 'PI' aan de ene kant en 'M2' aan de andere kant.

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg is geïndiceerd voor essentiële hypertensie.

Perindopril/Indapamide Viatris 5 mg/1,25 mg is geïndiceerd voor essentiële hypertensie voor patiënten bij wie de bloeddruk met alleen perindopril onvoldoende wordt gereguleerd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De gebruikelijke dosis is één Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg filmomhulde tablet per dag als enkelvoudige dosis.

Wanneer de bloeddruk niet onder controle is met Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg na behandeling van 1 maand, kan de dosis verdubbeld worden.

Eén tablet Perindopril/Indapamide Viatris 5 mg/1,25 mg per dag als enkelvoudige dosis. Wanneer mogelijk wordt individuele dosistitratie met de componenten aanbevolen. Wanneer klinisch aangewezen, kan directe overstap van monotherapie op Perindopril/Indapamide Viatris 5 mg/1,25 mg worden overwogen.

Ouderen (zie rubriek 4.4)

De behandeling dient gestart te worden met de normale dosering van één tablet Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg per dag. Behandeling met Perindopril/Indapamide Viatris 5 mg/1,25 mg filmomhulde tabletten dient te worden ingesteld na beoordeling van de respons van de bloeddruk en de nierfunctie.

Patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4)

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

Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 30-60 ml/min), is het raadzaam om de behandeling te starten met een passende dosis van de losse combinatie. De maximale dosis van perindopril arginine is één tablet van 2,5 mg per dag.

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

Patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2)

In geval van ernstige leverfunctiestoornis is behandeling gecontra-indiceerd.

Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing noodzakelijk.

Pediatrische patiënten

Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 en 5 mg/1,25 mg filmomhulde tabletten dienen niet te worden gebruikt bij kinderen en adolescenten, aangezien de werkzaamheid en tolerantie van perindopril, alleen of in combinatietherapie, bij kinderen en adolescenten niet zijn vastgesteld.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Aanbevolen wordt om Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg en Perindopril/Indapamide Viatris 5 mg/1,25 mg 's morgens in te nemen, vóór een maaltijd.

4.3 Contra-indicaties

Met betrekking tot perindopril:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere ACE-remmers of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem (Quincke-oedeem) na eerdere behandeling met een ACE-remmer
- Erfelijk/idiopathisch angio-oedeem
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6)

- Gelijktijdige behandeling met sacubitril/valsartan. Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg/Perindopril/Indapamide Viatris 5 mg/1,25 mg mag pas 36 uur na de laatste dosis van sacubitril/valsartan gestart worden (zie ook rubrieken 4.4 en 4.5)

Met betrekking tot indapamide:

- Overgevoeligheid voor indapamide of voor een andere sulfonamide
- Ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring lager dan 30 ml/min)
- Hepatische encefalopathie
- Ernstige leverfunctiestoornis
- Hypokaliëmie
- In het algemeen wordt het gebruik van dit geneesmiddel ontraden in combinatie met niet-anti-aritmica die torsade de pointes kunnen veroorzaken (zie rubriek 4.5)
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

Met betrekking tot Perindopril/Indapamide Viatris:

- Overgevoeligheid voor een van de hulpstoffen
- Patiënten die allergisch zijn voor pinda's of soja (lecithine)
- Het gelijktijdig gebruik van Perindopril/Indapamide Viatris met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Vanwege het ontbreken van voldoende therapeutische ervaring dient Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 en 5 mg/1,25 mg 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

Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg filmomhulde tabletten

Voor de laag gedoseerde combinatie Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg is geen significante vermindering in schadelijke bijwerkingen aangetoond vergeleken met de laagste goedgekeurde doseringen van de individuele monocomponenten met uitzondering van hypokaliëmie (zie rubriek 4.8). Een verhoogde frequentie van idiosyncratische reacties kan niet uitgesloten worden als de patiënt gelijktijdig blootgesteld wordt aan twee antihypertensieve middelen die nieuw zijn voor hem/haar.

Om dit risico te minimaliseren moet de patiënt zorgvuldig gecontroleerd worden.

Lithium

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

Met betrekking tot perindopril

Neutropenie/agranulocytose

Neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie zijn gemeld bij patiënten die ACE-remmers gebruikten. **Bij patiënten met een normale nierfunctie zonder andere complicerende factoren komt neutropenie zelden voor. Perindopril moet met uiterste**

voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met een collageen-vasculaire ziekte, bij behandeling met immunosuppressiva, behandeling met allopurinol of procaïnamide, of bij een combinatie van deze complicerende factoren, vooral in geval van een reeds bestaande nierfunctiestoornis. Sommige van deze patiënten ontwikkelden ernstige infecties die in een aantal gevallen niet reageerden op intensieve antibiotische behandeling. Als bij deze patiënten perindopril wordt gebruikt, wordt periodieke controle van het aantal witte bloedcellen geadviseerd, en patiënten moeten worden geïnformeerd om elk teken van een infectie (bijv. keelpijn, koorts) te melden.

Overgevoeligheid/angio-oedeem

Bij patiënten die werden behandeld met angiotensine converterend enzym remmers (ACE-remmers), met inbegrip van perindopril, is in zeldzame gevallen angio-oedeem van gezicht, extremiteiten, lippen, tong, glottis en/of strottenhoofd gemeld. Dit kan op elk moment tijdens de behandeling optreden. In dergelijke gevallen **moet het gebruik van perindopril onmiddellijk worden gestaakt en passende monitoring worden ingesteld om zich ervan te verzekeren dat de verschijnselen volledig zijn verdwenen voordat de patiënt wordt ontslagen. In die gevallen waarin de zwelling beperkt bleef tot gezicht en lippen, verdween de aandoening doorgaans zonder behandeling, hoewel antihistaminica zinvol waren voor verlichting van de verschijnselen.**

Angio-oedeem dat gepaard gaat met larynxoedeem, kan fataal verlopen. Bij betrokkenheid van tong, glottis of strottenhoofd, wat waarschijnlijk luchtwegobstructie zal veroorzaken, dient onmiddellijk passende behandeling te worden ingesteld, die onder meer subcutane toediening van een epinefrineoplossing 1:1000 (0,3 ml tot 0,5 ml) kan omvatten en/of maatregelen om een vrije luchtweg te garanderen.

Er is gemeld dat bij negroïde patiënten die ACE-remmers krijgen, sprake is van een hogere incidentie van angio-oedeem dan bij niet-negroïde patiënten.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem die niet gerelateerd was aan een ACE-remmer, kunnen een verhoogd risico op angio-oedeem hebben bij toediening van een ACE-remmer (zie rubriek 4.3.).

Intestinaal angio-oedeem is in zeldzame gevallen gemeld bij patiënten die werden behandeld met ACE-remmers. Deze patiënten vertoonden buikpijn (met of zonder misselijkheid of braken); in sommige gevallen was er geen sprake van eerder angio-oedeem in het gezicht en waren de spiegels van C-1 esterase normaal. Het angio-oedeem werd vastgesteld aan de hand van procedures als CT-scan of echografie van de buik, of bij chirurgie, en de verschijnselen verdwenen na stopzetting van de ACE-remmer. Intestinaal angio-oedeem dient te worden opgenomen in de differentiaaldiagnose van patiënten die ACE-remmers gebruiken en die buikpijn vertonen.

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd wegens het hogere risico op angio-oedeem. De behandeling met sacubitril/valsartan mag niet vroeger dan 36 uur na inname van de laatste dosis Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg/Perindopril/Indapamide Viatris 5 mg/1,25 mg gestart worden. De behandeling met Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg/Perindopril/Indapamide Viatris 5 mg/1,25 mg mag niet vroeger dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan gestart worden (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met racecadotril, mTOR-remmers (bv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en vildagliptine kan het risico op angio-oedeem verhogen (bv. zwelling van de luchtwegen of tong, met of zonder ademhalingsstoornis) (zie rubriek 4.5). Daarom is voorzichtigheid geboden als racecadotril, mTOR-remmers (bv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en vildagliptine worden gestart bij een patiënt die al een ACE-remmer krijgt.

Anafylactische reacties tijdens desensibilisatie

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

Anafylactische reacties tijdens LDL-afereze

In zeldzame gevallen hebben zich bij patiënten die ACE-remmers kregen, tijdens low-density-lipoproteïne-afereze (LDL-afereze) met dextraansulfaat levensbedreigende anafylactische reacties voorgedaan. Deze reacties werden vermeden door voorafgaand aan elke afereze tijdelijk de behandeling met de ACE-remmer te onderbreken.

Hemodialyse patiënten

Er zijn anafylactische reacties gemeld bij patiënten die werden gedialyseerd met high-flux membranen (bijv. AN 69®) en die tegelijkertijd werden behandeld met een ACE-remmer. Bij deze patiënten moet worden overwogen een ander type dialysemembraan te gebruiken of een andere klasse antihypertensivum.

Kaliumsparende diuretica, kaliumzouten

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

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.

Zwangerschap en borstvoeding

Therapie met ACE-remmers mag niet gestart worden tijdens zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten overschakelen op een andere anti-hypertensieve therapie met een bewezen veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de ACE-remmer therapie noodzakelijk wordt geacht. Als een 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).

Gebruik van perindopril wordt niet aanbevolen tijdens borstvoeding.

Met betrekking tot indapamide

Wanneer de leverfunctie verstoord is, kunnen thiazidediuretica en aan thiazide verwante diuretica hepatische encefalopathie veroorzaken. Indien dit zich voordoet, moet toediening van het diureticum onmiddellijk worden gestaakt.

Fotosensibiliteit

Bij thiaziden en aan thiazide verwante diuretica zijn gevallen van fotosensibiliteitsreacties gemeld (zie rubriek 4.8). Als er tijdens de behandeling een fotosensibiliteitsreactie optreedt, wordt aanbevolen de behandeling te staken. Als het noodzakelijk geacht wordt om het diureticum opnieuw toe te dienen, wordt aanbevolen de aan zonlicht of kunstmatige UVA-straling blootgestelde delen te beschermen.

Voorzorgen bij gebruik

Vaak voorkomend bij perindopril en indapamide

Nierfunctiestoornis

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

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

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

Hypotensie en water- en zoutdepletie

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

Bij ernstige hypotensie kan het nodig zijn een intraveneuze infusie met een isotone fysiologische zoutoplossing te geven. Voorbijgaande hypotensie is geen contra-indicatie voor voortzetting van de behandeling. Na herstel tot een toereikend bloedvolume en een goede bloeddruk, kan de behandeling opnieuw worden gestart, hetzij in een lagere dosis, hetzij met slechts één van de componenten.

Kaliumspiegels

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

Hulpstoffen

Patiënten met zeldzame erfelijke problemen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

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

Dit geneesmiddel bevat soja – zie rubriek 4.3.

Met betrekking tot perindopril

Hoest

Er is melding gedaan 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.

Kinderen en adolescenten

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

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

Aanzienlijke stimulatie van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem is met name waargenomen tijdens sterke water- en elektrolytdepletie (strikt 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 treedt soms acuut op, 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 moeten de nierfunctie en de kaliumspiegels worden gemeten. De aanvangsdosis wordt vervolgens aangepast afhankelijk van de bloeddrukrespons, vooral in gevallen van water- en elektrolytdepletie, om plotseling optredende hypotensie te vermijden.

Patiënten met bekende atherosclerose

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

Renovasculaire hypertensie

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

Als Perindopril/Indapamide Viatrix 2,5 mg/0,625 mg en 5 mg/1,25 mg wordt voorgeschreven aan patiënten met bekende of vermoede nierarteriestenose, dient de behandeling met een lage dosering te worden gestart in een ziekenhuis en moeten de nierfunctie en kaliumspiegels worden gecontroleerd, aangezien bij een aantal patiënten functioneel nierfalen optrad, dat verdween bij het staken van de behandeling.

Andere risicopopulaties

Bij patiënten met ernstig hartfalen (graad IV) of bij patiënten met insuline-afhankelijke diabetes mellitus (spontane neiging tot verhoogde kaliumspiegels), moet de behandeling onder medisch toezicht met een verlaagde aanvangsdosis worden gestart. Behandeling met bètablokkers bij hypertensiepatiënten met coronaire insufficiëntie moet niet worden stopgezet: de ACE-remmer moet worden toegevoegd aan de behandeling met de bètablokker.

Patiënten met diabetes

De bloedglucosewaarden moeten nauwlettend worden gecontroleerd bij patiënten met diabetes die eerder werden behandeld met orale antidiabetica of insuline, met name gedurende de eerste maand van de behandeling met een ACE-remmer.

Etnische verschillen

Zoals ook bij andere ACE-remmers is het bloeddrukverlagende effect van perindopril lager bij negroïde dan bij niet-negroïde patiënten, mogelijk vanwege een hogere prevalentie van een lage renine status bij de negroïde hypertensieve populatie.

Chirurgie/anesthesie

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

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

Aortaklep- of mitralisklepstenose/hypertrofische cardiomyopathie

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

Leverfalen

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

Serumkalium

ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken omdat ze de afgifte van aldosteron remmen. Bij patiënten met een normale nierfunctie is het effect meestal niet significant. Bij patiënten met een gestoorde nierfunctie en/of bij patiënten die kaliumsupplementen (met inbegrip van kaliumhoudende zoutvervangers), kaliumsparende diuretica, trimethoprim of cotrimoxazol, ook bekend als trimethoprim/sulfamthoxazol, en vooral aldosteronremmers of angiotensinereceptorblokkers innemen, kan hyperkaliëmie optreden. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers bij patiënten die ACE-remmers krijgen, en in dat geval moeten het serumkalium en de nierfunctie gecontroleerd worden (zie rubriek 4.5).

Met betrekking tot indapamide

Water- en elektrolytenbalans

a) Natriumspiegels

Deze parameter moet worden bepaald voordat met de behandeling wordt gestart en vervolgens met regelmatige intervallen. Elke behandeling met een diureticum kan een daling van de natriumspiegels veroorzaken die ernstige gevolgen kan hebben. Verlaging van de natriumspiegels kan in eerste instantie asymptomatisch verlopen; daarom is regelmatig onderzoek noodzakelijk. Ouderen en patiënten met levercirrose dienen frequenter te worden gecontroleerd (zie rubrieken 4.8 en 4.9).

b) Kaliumspiegels

Kaliumdepletie met hypokaliëmie is een ernstig risico bij thiazidediuretica en aan thiazide verwante diuretica. Het risico op het ontstaan van verlaagde kaliumspiegels (< 3,4 mmol/l) dient bij bepaalde hoog risicogroepen 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.

c) Calciumspiegels

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

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).

Bloedglucose

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

Urinezuur

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

Nierfunctie en diuretica

Thiazidediuretica en aan thiazide verwante diuretica zijn alleen optimaal effectief bij een normale of slechts licht verminderde nierfunctie (creatininespiegels lager dan ongeveer 25 mg/l, d.w.z. 220 µmol/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 ureum en creatinine in het bloed. Deze tijdelijke vorm van functionele nierinsufficiëntie heeft bij mensen met een normale nierfunctie geen nadelige gevolgen, maar een reeds bestaande nierinsufficiëntie kan erdoor verergeren.

Sporters

Sporters moeten zich realiseren dat dit geneesmiddel een werkzaam bestanddeel bevat dat een positieve uitslag kan geven bij dopingonderzoek.

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. De symptomen omvatten een plotse daling van de gezichtsscherpte of pijn aan de ogen en treden typisch binnen enkele uren tot weken na het begin van de behandeling op. Onbehandeld acuut nauwe-kamerhoekglaucoom kan tot blijvend gezichtsverlies leiden. De behandeling bestaat er in de eerste plaats in om de inname van het geneesmiddel zo snel mogelijk stop te zetten. Als de intra-oculaire druk niet onder controle komt, kan een snelle medische of chirurgische behandeling nodig zijn. Mogelijke risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut nauwe-kamerhoekglaucoom zijn een voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamide of penicilline.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vaak voorkomend bij perindopril en indapamide

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen:

Lithium

Er zijn reversibele verhogingen van de lithiumconcentraties in serum en toxiciteit gemeld bij gelijktijdige toediening van lithium en ACE-remmers. Gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica kan de lithiumspiegels nog verder verhogen en het risico op lithiumtoxiciteit door ACE-remmers versterken. Het gebruik van perindopril samen met indapamide in combinatie met lithium wordt niet aanbevolen, maar als de combinatie noodzakelijk blijkt, moeten de lithiumspiegels in serum zorgvuldig gecontroleerd worden (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik waarbij extra voorzichtigheid geboden is

Baclofen

Versterking van het antihypertensieve effect. Monitoring van de bloeddruk en nierfunctie, en zonodig aanpassing van de dosis van het antihypertensivum.

Niet-steroïdale ontstekingsremmers (inclusief acetylsalicylzuur in hoge doses)

Wanneer ACE-remmers gelijktijdig worden toegediend met niet-steroïdale ontstekingsremmers (d.w.z. acetylsalicylzuur in ontstekingsremmende doseringsschema's, COX-2 remmers en niet-selectieve NSAID's) kan het antihypertensieve effect worden verminderd. Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en NSAID's kan leiden tot een verhoogd risico op verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen, en tot een verhoging van de kaliumspiegels in serum, vooral bij patiënten met een reeds bestaande

slechte nierfunctie. Voorzichtigheid moet worden betracht bij toediening van de combinatie, vooral bij oudere patiënten. Patiënten moeten voldoende worden gehydrateerd en er moet overwogen worden om de nierfunctie te controleren na aanvang van de gelijktijdige behandeling en periodiek daarna.

Gelijktijdig gebruik waarbij enige voorzichtigheid geboden is

Op imipramine lijkende antidepressiva (tricyclische antidepressiva), neuroleptica

Verhoogd antihypertensief effect en verhoogd risico op orthostatische hypotensie (additief effect).

Corticosteroiden, tetracosactide

Verminderd antihypertensief effect (water- en zoutretentie veroorzaakt door corticosteroiden).

Andere antihypertensiva

Gebruik van andere antihypertensiva met perindopril/indapamide zou kunnen leiden tot een additioneel bloeddrukverlagend effect.

Met betrekking tot perindopril

Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen

Het gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd omdat dat het risico op angio-oedeem verhoogt (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met racecadotril, mTOR-remmers (bv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en vildagliptine kan leiden tot een verhoogd risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumhoudende zoutvervangers

Hoewel het serumkalium meestal binnen de normale grenzen blijft, kan bij sommige patiënten die behandeld worden met Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg/Perindopril/Indapamide Viatris 5 mg/1,25 mg hyperkaliëmie optreden. Kaliumsparende diuretica (bv. spironolacton, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumhoudende zoutvervangers kunnen leiden tot aanzienlijke verhogingen van het serumkalium. Voorzichtigheid is ook geboden als Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg/Perindopril/Indapamide Viatris 5 mg/1,25 mg samen toegediend wordt met andere stoffen die het serumkalium verhogen, zoals trimethoprim en cotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol) want het is bekend dat trimethoprim werkt als een kaliumsparend diureticum zoals amiloride. Daarom is de combinatie van Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg/Perindopril/Indapamide Viatris 5 mg/1,25 mg met de bovenvermelde geneesmiddelen niet aanbevolen. Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is, dienen de middelen voorzichtig te worden gebruikt en is veelvuldige controle van het serumkalium noodzakelijk.

Ciclosporine

Er kan hyperkaliëmie optreden bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met ciclosporine. Controle van het serumkalium is aanbevolen.

Heparine

Er kan hyperkaliëmie optreden tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met heparine. Controle van het serumkalium is aanbevolen.

Gelijktijdig gebruik waarbij extra voorzichtigheid geboden is

Antidiabetica (insuline, hypoglykemische sulfonamiden)

Gemeld met captopril en enalapril.

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

Gelijktijdig gebruik waarbij enige voorzichtigheid geboden is:

Allopurinol, cytostatica of immunosuppressiva, systemische corticosteroiden of procaïnamide

Gelijktijdige toediening met ACE-remmers kan leiden tot een verhoogd risico op leukopenie.

Anesthetica

ACE-remmers kunnen de bloeddrukverlagende effecten van bepaalde anesthetica versterken.

Diuretica (thiazide of lisdiuretica)

Eerdere behandeling met hoge doses diuretica kan leiden tot volumedepletie en een risico op hypotensie wanneer de behandeling met perindopril wordt gestart.

Goud

Nitritoïde reacties (verschijnselen als rood worden van het gezicht (flushing), misselijkheid, braken en hypotensie) zijn in zeldzame gevallen gemeld bij patiënten die met goudinjecties (natriumaurothiomalaat) werden behandeld in combinatie met ACE-remmers, waaronder 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).

Met betrekking tot indapamide

Gelijktijdig gebruik waarbij extra voorzichtigheid geboden is

Geneesmiddelen die torsade de pointes kunnen veroorzaken

In verband met het risico op hypokaliëmie, moet indapamide voorzichtig worden toegediend bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die torsade de pointes kunnen veroorzaken, zoals klasse IA-anti-aritmica (kinidine, hydrokinidine, disopyramide), klasse III-anti-aritmica

(amiodaron, dofetilide, ibutilide, bretylium, sotalol), bepaalde neuroleptica (chloorpromazine, cyamemazine, levomepromazine, thioridazine, trifluoperazine), benzamiden (amisulpride, sulpiride, sultopide, tiapride), butyrofenonen (droperidol, haloperidol), andere neuroleptica (pimozide); andere middelen als bepridil, cisapride, difemanil, i.v. erythromycine, halofantrine, mizolastine, moxifloxacin, pentamidine, sparfloxacine, i.v. vincamine, methadon, astemizol, terfenadine. Preventie van lage kaliumspiegels en indien nodig correctie (controle van het QT-interval).

Kaliumverlagende geneesmiddelen

Amfotericine B (intraveneus), glucocorticoïden en mineralocorticoïden (systemisch), tetracosactide, stimulerende laxantia: verhoogd risico op lage kaliumspiegels (additief effect). Controle van kaliumspiegels en indien nodig correctie: in geval van behandeling met hartglycosiden is bijzondere aandacht geboden. Gebruik niet-stimulerende laxantia.

Hartglycosiden

Lage kaliumspiegels en/of hypomagnesiëmie begunstigen de toxische effecten van hartglycosiden. Kalium en/of magnesiumspiegels moeten worden gecontroleerd, ECG gemaakt en de behandeling zonodig heroverwogen.

Gelijktijdig gebruik waarbij enige voorzichtigheid geboden is:

Metformine

Melkzuuracidose door metformine als gevolg van mogelijk functioneel nierfalen gerelateerd aan gebruik van diuretica en vooral van lisdiuretica. Gebruik geen metformine wanneer de plasma-creatininewaarden hoger zijn dan 15 mg/l (135 micromol/l) bij mannen en 12 mg/l (110 micromol/l) bij vrouwen.

Jodiumhoudende contrastmedia

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

Calcium(zouten)

Risico op verhoogde calciumspiegels als gevolg van een verminderde uitscheiding van calcium in de urine.

Ciclosporine

Risico op verhoogde creatininespiegels zonder verandering van de ciclosporineconcentratie in de circulatie, zelfs zonder water- en zoutdepletie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Gezien de effecten van de afzonderlijke componenten in dit combinatieproduct op zwangerschap en borstvoeding, wordt Perindopril/Indapamide Viatrix 2,5 mg/0,625 mg en 5 mg/1,25 mg niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap.

Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg en 5 mg/1,25 mg is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap.

Met betrekking tot perindopril

Het gebruik van ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap wordt niet aanbevolen (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).

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 overschakelen op een alternatieve 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, tragere ossificatie van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) bij mensen kan induceren (zie rubriek 5.3).

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

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

Met betrekking tot indapamide

Langdurige blootstelling aan thiazide tijdens het derde trimester van de zwangerschap kan het plasmavolume bij de moeder verminderen, evenals de uteroplacentale doorbloeding, wat foetoplacentale ischemie en groeivertraging kan veroorzaken. Bovendien zijn na blootstelling aan het einde van de zwangerschap zeldzame gevallen van hypoglykemie en trombocytopenie bij neonaten gemeld.

Borstvoeding

Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg en 5 mg/1,25 mg is gecontra-indiceerd tijdens de periode van borstvoeding. **Daarom moet een beslissing worden genomen om ofwel het geven van borstvoeding ofwel het gebruik van Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg en 5 mg/1,25 mg te staken, rekening houdend met het belang van deze behandeling voor de moeder.**

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 een pasgeboren of een vroeggeboren baby.

Indapamide wordt uitgescheiden in moedermelk. Indapamide is nauw verwant aan thiazidediuretica die tijdens de borstvoedingsperiode in verband zijn gebracht met een

afname of zelfs onderdrukking van de melkproductie. Er kan overgevoeligheid voor sulfonamidederivaten, hypokaliëmie en nucleaire icterus optreden.

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

Gerelateerd aan perindopril, indapamide en Perindopril/Indapamide Viatris

De beide werkzame bestanddelen, afzonderlijk of gecombineerd in Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg en 5 mg/1,25 mg hebben geen invloed op de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen. Echter, bij sommige patiënten kunnen individuele, aan lage bloeddruk gerelateerde reacties optreden, met name aan het begin van de behandeling of in combinatie met andere antihypertensieve medicatie.

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

4.8 Bijwerkingen

De toediening van perindopril remt het renine-angiotensine-aldosteron systeem en vermindert doorgaans het kaliumverlies door indapamide. Twee procent van de patiënten die met Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg worden behandeld, krijgt hypokaliëmie (kaliumspiegel < 3,4 mmol/l). Vier procent van de patiënten die met Perindopril/Indapamide Viatris 5 mg/1,25 mg worden behandeld, krijgt hypokaliëmie (kaliumspiegel < 3,4 mmol/l).

De volgende bijwerkingen kunnen worden waargenomen tijdens de behandeling en worden gerangschikt volgens 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 < $1/10.00$), zeer zelden (< $1/10.000$) en onbekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden:

- Trombocytopenie, leukopenie/neutropenie, agranulocytose, aplastische anemie, hemolytische anemie.
- Anemie (zie rubriek 4.4) is gemeld bij ACE-remmers in specifieke omstandigheden (patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan, patiënten die hemodialyse ondergaan).

Endocriene aandoeningen

Zelden: Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)

Psychische stoornissen

Soms: stemmings- of slaapstoornissen, depressie.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: paresthesie, hoofdpijn, asthenie, gevoel van duizeligheid, vertigo.

Zeer zelden: verwardheid.

Oogaandoeningen

Vaak: stoornissen in het gezichtsvermogen

Frequentie niet bekend : choroïdale effusie

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Vaak: tinnitus.

Bloedvataandoeningen

Vaak: hypotensie, al dan niet orthostatisch (zie rubriek 4.4)

Zelden: Overmatig blozen

Hartaandoeningen

Zeer zelden: hartritmestoornissen inclusief bradycardie, ventriculaire tachycardie, atriumfibrillatie, angina pectoris en myocardinfarct, mogelijk ten gevolge van extreme hypotensie bij hoogrisicopatiënten (zie rubriek 4.4).

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: droge hoest is beschreven bij het gebruik van ACE-remmers. Deze hoest wordt gekenmerkt door hardnekkigheid en door het verdwijnen ervan na het staken van de behandeling. In geval van dit verschijnsel moet rekening worden gehouden met een iatrogene etiologie. Dyspneu.

Soms: bronchospasme.

Zeer zelden: eosinofiele pneumonie, rhinitis.

Maag-darmstelselaandoeningen

Vaak: obstipatie, droge mond, misselijkheid, epigastrische pijn, anorexia, braken, buikpijn, smaakstoornis, dyspepsie, diarree.

Zeer zelden: pancreatitis.

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden: hepatitis, zowel cytolytisch als cholestatisch (zie rubriek 4.4).

Niet bekend: in geval van leverfalen kan hepatische encefalopathie ontstaan (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: huiduitslag, pruritus, maculopapulaire erupties

Soms:

- Angio-oedeem van gezicht, extremiteiten, lippen, slijmvliezen, tong, glottis en/of strottenhoofd, urticaria (zie rubriek 4.4).
- Overgevoelighedsreacties, voornamelijk dermatologisch, bij personen met een aanleg voor allergische en astmatische reacties.
- Purpura.
- Mogelijke verergering van reeds bestaande acute systemische lupus erythematoses.

Zelden: Verergering van psoriasis

Zeer zelden: erythema multiforme, toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson syndroom.

Gevallen van fotosensibiliteitsreacties zijn gemeld (zie rubriek 4.4).

Skeletspierstelsel-, bot- en bindweefselaandoeningen

Vaak: krampen.

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: nierinsufficiëntie.

Zelden: acuut nierfalen, anurie/oligurie.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: impotentie, erectiestoornis.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: asthenie.

Soms: transpireren.

Onderzoeken - Voedings- en stofwisselingsstoornissen

- Vaak: Hypokaliëmie (zie rubriek 4.4).
- Soms: Verlaagde natriumspiegels met hypovolemie, met dehydratie en orthostatische hypotensie als gevolg.
- Verhoogde urinezuur- en bloedglucosespiegels tijdens de behandeling.
- Lichte verhoging van de ureum- en plasmacreatininespiegel, die omkeerbaar is bij stopzetting van de behandeling. Deze verhoging komt vaker voor in geval van nierarteriestenose, arteriële hypertensie bij behandeling met diuretica en nierfalen.
- Verhoogde kaliumspiegels, doorgaans van voorbijgaande aard.

Zelden: verhoogde calciumspiegels in plasma, hypochloremie, hypomagnesiëmie.

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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Postbus 97
1000 Brussel
Madou
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Symptomen

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

Behandeling

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

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: perindopril en diuretica, ATC-code: C09BA04

Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg en 5 mg/1,25 mg is een combinatie van perindopril arginine zout, een remmer van het angiotensine converterend enzym, en indapamide, een chloorsulfamoyl diureticum. Het middel ontleent zijn farmacologische eigenschappen aan de afzonderlijke componenten en aan de additieve synergistische werking door de combinatie van beide middelen.

Farmacologisch werkingsmechanisme

Met betrekking tot Perindopril/Indapamide Viatris:

Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg en 5 mg/1,25 mg zorgt voor een additieve synergie van de antihypertensieve effecten van de beide componenten.

Met betrekking tot perindopril:

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

Dit leidt tot:

- een afname van de aldosteronsecretie,
- een stijging van de activiteit van renine in plasma door het ontbreken van een negatieve terugkoppeling door aldosteron,
- een vermindering van de totale perifere weerstand met een preferentiële werking op het vaatbed in spieren en nieren, zonder dat dit gepaard gaat met zout- en waterretentie of reflextachycardie, bij chronische behandeling.

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

Perindopril oefent zijn werking uit via perindopriilaat, zijn werkzame metaboliet. De andere metabolieten zijn niet werkzaam.

Perindopril vermindert de hartarbeid:

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

Uit onderzoeken bij patiënten met hartfalen bleek:

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

Resultaten van inspanningstesten vertoonden ook een verbetering.

Met betrekking tot indapamide

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

Kenmerken van antihypertensieve werking

Met betrekking tot Perindopril/Indapamide Viatris

Ongeacht de leeftijd van de hypertensieve patiënt heeft Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg en 5 mg/1,25 mg een dosisafhankelijk antihypertensief effect op de diastolische en systolische arteriële bloeddruk in liggende of staande houding. Dit antihypertensieve effect houdt 24 uur aan. De bloeddrukdaling wordt in minder dan één maand bereikt, zonder tachyfylaxie; stopzetting van de behandeling heeft geen rebound effect. Tijdens klinische onderzoeken werd met gelijktijdige toediening van perindopril en indapamide synergistische antihypertensieve effecten verkregen ten opzichte van toediening van beide geneesmiddelen afzonderlijk.

Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg filmomhulde tabletten

Het effect van de laag gedoseerde combinatie Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit zijn niet bestudeerd.

In PICXEL, een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind actief gecontroleerd onderzoek, werd door middel van echocardiografie het effect beoordeeld van de combinatie perindopril/indapamide op linkerventrikelhypertrofie (LVH) in vergelijking met monotherapie met enalapril.

In PICXEL werden hypertensieve patiënten met LVH (gedefinieerd als linkerventrikel massa-index (LVMI) > 120 g/m² bij mannen en > 100 g/m² bij vrouwen) gerandomiseerd naar perindopril tert-butylamine 2 mg (overeenkomend met 2,5 mg perindopril arginine)/indapamide 0,625 mg of naar enalapril 10 mg éénmaal daags gedurende één jaar behandeling. De dosis werd afhankelijk van de bloeddrukcontrole aangepast naar perindopril tert-butylamine 8 mg (overeenkomend met 10 mg perindopril arginine) en indapamide 2,5 mg of enalapril 40 mg éénmaal daags. Slechts 34% van de personen bleef behandeld met perindopril tert-butylamine 2 mg (overeenkomend met perindopril arginine 2,5 mg)/indapamide 0,625 mg (versus 20% met enalapril 10 mg).

In de totale gerandomiseerde patiëntenpopulatie was de LVMI aan het eind van de behandeling significant sterker verminderd in de groep met perindopril/indapamide (-10,1 g/m²) dan in de enalaprilgroep (-1,1 g/m²). Het verschil tussen de beide groepen in LVMI-verandering bedroeg -8,3 (95% CI (-11,5, -5), p < 0,0001).

Een beter effect op de LVMI werd bereikt met hogere doseringen perindopril/indapamide dan goedgekeurd voor Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg en 5 mg/1,25 mg.

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

Met betrekking tot perindopril

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

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

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

Bij patiënten die respons vertonen, wordt na één maand een genormaliseerde bloeddruk bereikt die gehandhaafd blijft zonder dat er sprake is van tachyfylixie.

Stopzetting van de behandeling gaat niet gepaard met een rebound effect op de hypertensie.

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

Indien nodig leidt toevoeging van een thiazidediureticum tot een additieve synergie.

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

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

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.

In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie.

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

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

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

Met betrekking tot indapamide

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

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

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

- geen effect heeft op de vetstofwisseling (triglyceriden, LDL-cholesterol en HDL-cholesterol),
- geen effect heeft op de koolhydraatstofwisseling, zelfs niet bij hypertensieve patiënten met diabetes.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Met betrekking tot Perindopril/Indapamide Viatrix

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

Met betrekking tot perindopril

Absorptie

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

Perindopril is een prodrug. Zevenentwintig procent van de toegediende perindopril dosis bereikt de bloedstroom in de vorm van de werkzame metaboliet perindopriilaat. Naast het werkzame perindopriilaat heeft perindopril nog vijf metabolieten die allen inactief zijn. De piekplasmaconcentratie van perindopriilaat wordt bereikt binnen 3 tot 4 uur.

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

Distributie

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

Eliminatie

Perindopriilaat wordt uitgescheiden via de urine en de eliminatie halfwaardetijd van de niet-gebonden fractie bedraagt ongeveer 17 uur, waarbij binnen 4 dagen de steady-state wordt bereikt. De eliminatie van perindopriilaat is bij ouderen verminderd, evenals bij patiënten met hart- of nierfalen. Doseringaanpassing bij nierfalen is wenselijk, afhankelijk van de ernst van de functiestoornis (creatinineklaring).

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

Perindopril heeft een veranderde kinetiek bij patiënten met cirrose: de klaring van het moedermolecuul via de lever is met de helft verminderd. De hoeveelheid gevormd

perindopriilaat vermindert echter niet, waardoor dosisaanpassing niet nodig is (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Lineariteit/non-lineariteit

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

Met betrekking tot indapamide

Absorptie

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

Distributie

De plasma-eiwitbinding bedraagt 79%.

Eliminatie

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

Bij patiënten met nierfalen is de farmacokinetiek onveranderd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De toxiciteit van Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg en 5 mg/1,25 mg is iets hoger dan die van zijn afzonderlijke bestanddelen. Bij ratten lijken de renale effecten niet te worden versterkt. Bij honden leidt de combinatie echter tot gastro-intestinale toxiciteit, terwijl de toxische effecten op het moederdier bij ratten ernstiger lijken (in vergelijking met perindopril).

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

Uit preklinische onderzoeken met perindopril en indapamide afzonderlijk bleek geen genotoxisch, carcinogeen of teratogeen potentieel.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern:

Silica, hydrofoob colloïdaal
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat
Maltodextrine
Povidon (K 30)
Natriumzetmeelglycolaat (type A)

Filmomhulling (Opadry AMB OY-B-28920 wit):

Lecithine (soja) (E322)
Polyvinylalcohol-deels gehydrolyseerd
Talk (E553b)

Titaandioxide (E171)
Xanthaangom (E415)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Na eerste opening van de fles: 6 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE-fles verpakking (verkoopsverpakking) bestaande uit een wit gekleurde HDPE-fles met een witte ondoorzichtige polypropyleen (PP) schroefdop en met droogmiddel. Verpakkingsgrootte van 30 filmomhulde tabletten.

Koude vorm blisterverpakking bestaande uit (polyamide/aluminium/LDPE droogmiddel - HDPE)/aluminium. Verpakkingsgrootte van 10, 14, 30, 60, 90 en 100 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Viatrix GX
Terhulpssteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

2,5 mg/0,625 mg

Fles : BE414276

Blisterverpakking : BE414267

5 mg/1,25 mg

Fles : BE414294

Blisterverpakking : BE414285

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27/02/2012

Samenvatting van de Productkenmerken

Datum van laatste verlenging: 18/07/2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

09/2023

Datum van goedkeuring: 01/2024