

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 66,650mg 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 '1' 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 rubriek 4.3, 4.4 en 5.2)

In geval van ernstige leverfunctiestoornis is behandeling gecontra-indiceerd.

Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing noodzakelijk.

Pediatrische patiënten

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

Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg en 5 mg/1,25 mg filmomhulde tabletten dienen niet te worden gebruikt bij kinderen en adolescenten.

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

Met betrekking tot indapamide:

- Overgevoeligheid voor 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 rubriek 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/trombocytopenie/anemie

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 (zie rubriek 4.5 en 4.8).

Renovasculaire hypertensie

Er is een verhoogd risico van hypotensie en renale insufficiëntie wanneer patiënten met bilaterale arteria renalis stenose of stenose van de arterie naar één enkele functionerende nier worden behandeld met ACE-remmers (zie rubriek 4.3). Behandeling met diuretica kan een bijdragende factor zijn. Er kan verlies van de nierfunctie optreden met slechts kleine veranderingen in het serumcreatinine, zelfs bij patiënten met unilaterale arteria renalis stenose.

Overgevoeligheid/angio-oedeem

Bij patiënten die werden behandeld met angiotensine converterend enzym remmers (ACE-remmers), met inbegrip van perindopril (zie rubriek 4.8), 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 rubriek 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 hemodialyse en 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.

Primair aldosteronisme

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

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 rubriek 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 rubriek 4.3 en 4.6).

Gebruik van perindopril wordt niet aanbevolen tijdens borstvoeding.

Met betrekking tot indapamide

Hepatische encefalopathie

Wanneer de leverfunctie verstoord is, kunnen thiazidediuretica en aan thiazide verwante diuretica, met name in geval van verstoorde elektrolytenbalans, hepatische encefalopathie veroorzaken, die zich verder kan ontwikkelen tot hepatisch coma. 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 nierarteriestenose.

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

Hypotensie en water- en elektrolytendepletie

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.

Pediatrische patiënten

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 nierarteriostenose, 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 Viatris 2,5 mg/0,625 mg en 5 mg/1,25 mg wordt voorgeschreven aan patiënten met bekende of vermoede nierarteriostenose, 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.

Hartfalen/ernstige hartinsufficiëntie

Bij patiënten met ernstig hartfalen (graad IV) 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

Bij patiënten met insulineafhankelijke diabetes mellitus (spontane neiging tot verhoogde kaliumspiegels) moet de behandeling onder medisch toezicht worden begonnen met een lagere aanvangsdosis. 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 (zie rubriek 4.5).

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).

Hyperkaliëmie

Er werden stijgingen in de serumspiegel van kalium waargenomen bij sommige patiënten behandeld met ACE-remmers, inclusief perindopril. ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken omdat ze de afgifte van aldosteron remmen. Bij patiënten met een normale nierfunctie is het effect doorgaans niet significant. Risicofactoren van ontwikkeling van hyperkaliëmie zijn onder meer verslechtering van de nierfunctie, leeftijd (> 70 jaar), diabetes mellitus, intercurrente evenementen, vooral dehydratie, acute hartdecompensatie, metabole acidose, gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, eplerenon, triamteren, amiloride, ...), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutsubstituenten gebruiken of patiënten die andere geneesmiddelen innemen die gepaard gaan met een stijging van de serumkaliumconcentratie (bijv. heparines, cotrimoxazol, ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol, andere ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten, acetylsalicylzuur ≥ 3 g/dag, COX-2-remmers en niet-selectieve NSAID's, immunosuppressiva zoals ciclosporine of tacrolimus, trimethoprim) en in het bijzonder aldosteron-antagonisten of angiotensinereceptorblokkers. Het gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica of kaliumbevattende zoutsubstituenten, vooral bij patiënten met een verminderde nierfunctie kan leiden tot een significante stijging van het serumkalium. Hyperkaliëmie kan ernstige, soms fatale ritmestoornissen 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 eerdergenoemde middelen noodzakelijk lijkt, moeten ze toch met de nodige

voorzichtigheid worden gebruikt en is er een regelmatige monitoring van de serumkaliumconcentraties aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Met betrekking tot indapamide

Water- en elektrolytenbalans

a) Natriumspiegels

Deze parameters moeten worden bepaald voordat met de behandeling wordt gestart en vervolgens met regelmatige intervallen. Verlaging van de natriumspiegels kan in eerste instantie asymptomatisch verlopen; daarom is regelmatig onderzoek noodzakelijk. Ouderen en patiënten met levercirrose dienen frequenter te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.8 en 4.9). Alle diuretica kunnen hyponatriëmie veroorzaken, soms met zeer ernstige gevolgen. Hyponatriëmie met hypovolemie kan uitdroging en orthostatische hypotensie veroorzaken. Gelijktijdig verlies van chloride-ionen kan leiden tot secundaire compenserende metabole alkalose; de incidentie en mate van dit effect zijn gering.

b) Kaliumspiegels

Kaliumdepletie met hypokaliëmie is een ernstig risico bij thiazidediuretica en aan thiazide verwante diuretica. Hypokaliëmie kan spierstoornissen veroorzaken. Er zijn gevallen van rhabdomyolyse gemeld, met name in verband met ernstige hypokaliëmie. 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 Cockroft 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 (NSAIDs) (inclusief acetylsalicylzuur ≥ 3 g/dag)

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).

Sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na het innemen van de laatste dosis perindopril worden gestart.

Perindopriltherapie mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met racecadotril, mTOR-remmers (bv. 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 het serumkalium doorgaans binnen de normale grenswaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg/Perindopril/Indapamide Viatris 5 mg/1,25 mg worden behandeld. Sommige geneesmiddelen of therapeutische klassen kunnen het optreden van hyperkaliëmie doen toenemen: aliskiren, kaliumzouten, kaliumsparende diuretica (bv. spironolacton, triamteren of amiloride), ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten, NSAID's, heparines, immunosuppressiva zoals ciclosporine of tacrolimus, trimethoprim en cotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol) aangezien bekend is dat trimethoprim werkt als een kaliumsparend diureticum zoals amiloride. De combinatie van deze geneesmiddelen verhoogt het risico op hyperkaliëmie. Daarom wordt de combinatie van Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg/Perindopril/Indapamide Viatris 5 mg/1,25 mg en bovenvermelde geneesmiddelen niet aanbevolen. Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is, moeten deze middelen met voorzichtigheid gebruikt worden en is regelmatige controle van het serumkalium noodzakelijk.

Gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

Aliskiren: bij patiënten met diabetes of nierinsufficiëntie, risico op hyperkaliëmie, vermindering van de nierfunctie en toename van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

Extracorporale behandelingen

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

- Aliskiren: bij patiënten zonder diabetes of nierinsufficiëntie, risico op hyperkaliëmie, vermindering van de nierfunctie en toename van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit (zie rubriek 4.4).

- *Gelijktijdige therapie met ACE-remmer en angiotensinereceptorblokker*

Er is in de literatuur beschreven dat gelijktijdige therapie met een ACE-remmer en een angiotensine receptor blokker bij patiënten met bewezen atherosclerotische ziekte, hartfalen of met diabetes met eindorgaanschade, verband houdt met een hogere frequentie van hypotensie, syncope, hyperkaliëmie en vermindering van de nierfunctie (inclusief acuut

nierfalen), vergeleken met gebruik van een enkelvoudig middel dat op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem werkt.

Dubbele blokkade (bijv. combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist) dient beperkt te worden tot individueel omschreven gevallen met nauwgezette controle van de nierfunctie, kaliumspiegel en bloeddruk (zie rubriek 4.4).

Estramustine

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

• *Kaliumsparende diuretica (bijv. triamtereen, amiloride...), kalium(zouten)*

Hyperkaliëmie (mogelijk dodelijk), met name in combinatie met nierfunctiestoornis (additieve hyperkaliëmie effecten). De combinatie van perindopril met de bovenvermelde geneesmiddelen wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Indien gelijktijdig gebruik echter geïndiceerd is, is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van deze geneesmiddelen en dient het serumkalium frequent te worden gemonitord. Voor gebruik van spironolacton bij hartfalen, zie de rubriek "Gelijktijdig gebruik waarbij extra voorzichtigheid geboden is".

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, orale hypoglykemische middelen)

Uit epidemiologische studies is gebleken dat de gelijktijdige toediening van ACE-remmers en antidiabetica (insulines, orale hypoglykemische middelen) een sterker bloedglucose verlagend effect kan hebben, met een risico op hypoglykemie. Dit verschijnsel leek vooral op te treden tijdens de eerste weken van een gecombineerde behandeling en bij patiënten met nierinsufficiëntie.

• *Niet-kaliumsparende diuretica*

Patiënten die diuretica innemen, vooral patiënten met een volume- en/of zouttekort, kunnen een buitensporige daling van de bloeddruk ondervinden nadat een behandeling met een ACE-remmer werd gestart. De kans op hypotensieve effecten kan worden verminderd door het diureticum stop te zetten, het volume of de zoutinname te verhogen voor de start van de behandeling met lage en progressieve doses perindopril. Bij arteriële hypertensie, wanneer een voorafgaande diuretische behandeling een zout-/volumedepletie kan hebben veroorzaakt, dient ofwel het diureticum te worden stopgezet voordat de ACE-remmer wordt gestart, waarna een niet-kaliumsparend diureticum kan worden hervat, ofwel dient de ACE-remmer te worden gestart in een lage dosering die progressief wordt verhoogd. Bij congestief hartfalen dat behandeld wordt met diuretica dient de ACE-remmer te worden gestart in een zeer lage dosering, mogelijk na verlaging van de dosering van het betreffende niet-kaliumsparende diureticum. In alle gevallen dient de nierfunctie (creatininespiegels) te worden gemonitord gedurende de eerste weken van de behandeling met de ACE-remmer.

• *Kaliumsparende diuretica (eplerenon, spironolacton)*

Met eplerenon of spironolacton in doses van 12,5 mg tot 50 mg per dag en met lage doses ACE-remmers: Bij de behandeling van hartfalen klasse II-IV (NYHA) met een ejectionfrac

< 40%, en een voorafgaande behandeling met ACE-remmers en lisdiuretica, risico op hyperkaliëmie, mogelijk met dodelijke afloop, vooral indien de aanbevelingen voor het voorschrijven van deze combinatie niet in acht worden genomen.

Voordat de combinatie wordt gestart, dient op afwezigheid van hyperkaliëmie en nierfunctiestoornis te worden gecontroleerd. Gedurende de eerste maand van de behandeling wordt nauwgezette monitoring van de kaliëmie en creatinemie aanbevolen, aanvankelijk eenmaal per week en vervolgens maandelijks.

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:

Antihypertensiva en vasodilatoren

Het gelijktijdige gebruik van deze middelen kan het hypotensieve effect van perindopril verhogen. Gelijktijdig gebruik met nitroglycerine en andere nitraten of andere vasodilatoren kan de bloeddruk verder doen dalen.

Allopurinol, cytostatica of immunosuppressiva, systemische corticosteroïden of procaïnamide

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

Anesthetica

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

Sympathicomimetica

Sympathicomimetica kunnen de antihypertensieve effecten van ACE-remmers verminderen.

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 rubriek 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 hypomagnesiëmiebegunsten de toxische effecten van hartglycosiden. Kalium en/of magnesiumspiegels moeten worden gecontroleerd, ECG gemaakt en de behandeling zonodig heroverwogen.

Allopurinol

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

Gelijktijdig gebruik waarbij enige voorzichtigheid geboden is:

Kaliumsparende diuretica (amiloride, spironolacton, triamteren)

Hoewel rationale combinaties bij sommige patiënten nuttig zijn, kan er nog altijd hypokaliëmie of hyperkaliëmie (met name bij patiënten met nierfalen of diabetes) optreden. De plasmakaliumspiegel en het ECG dienen gemonitord te worden en indien nodig dient de behandeling herzien te worden.

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, tacrolimus

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

Corticosteroiden, tetracosactide (systemische route)

Vermindering van het antihypertensieve effect (zout- en waterretentie vanwege corticosteroiden).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Gezien de effecten van de afzonderlijke componenten in dit combinatieproduct op zwangerschap en borstvoeding, wordt Perindopril/Indapamide Viatris 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.

Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg en 5 mg/1,25 mg worden niet aanbevolen tijdens borstvoeding. Er dient daarom te worden besloten of de borstvoeding moet worden gestaakt of dat Perindopril/Indapamide Viatris 2,5 mg/0,625 mg en 5 mg/1,25 mg moeten worden gestaakt, rekening houdend met het belang van deze therapie voor de moeder.

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 rubriek 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 aan ACE-remmers 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 rubriek 4.3 en 4.4).

Met betrekking tot indapamide

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

Langdurige blootstelling aan thiazide tijdens het derde trimester van de zwangerschap kan het plasmavolume bij de moeder verminderen, evenals de uteroplacentale doorbloeding, wat foetoplacentale ischemie en groeivertraging kan veroorzaken.

Uit dierstudies zijn geen directe of indirecte schadelijke effecten ten aanzien van reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Als voorzorgsmaatregel verdient het de voorkeur om het gebruik van indapamide tijdens de zwangerschap te vermijden.

Borstvoeding

Perindopril/Indapamide Viatrix 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 Viatrix 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.**

Met betrekking tot perindopril

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van perindopril tijdens het geven van borstvoeding, wordt perindopril niet aanbevolen en genieten alternatieve behandelingen met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens borstvoeding de voorkeur, met name wanneer het gaat om het voeden van een pasgeboren of een vroeggeboren baby.

Met betrekking tot indapamide

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van indapamide of metabolieten daarvan in de moedermelk. Er kan overgevoeligheid voor sulfonamidederivaten en hypokaliëmie optreden. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

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

Vruchtbaarheid

Voor zowel perindopril als indapamide

Uit studies naar reproductietoxiciteit is geen effect gebleken op de vruchtbaarheid van vrouwelijke en mannelijke ratten (zie rubriek 5.3). Er worden geen effecten op de menselijke vruchtbaarheid verwacht.

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

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

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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 vaakst gemelde bijwerkingen zijn:

- bij perindopril: duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie, dysgeusie, verminderd gezichtsvermogen, vertigo, tinnitus, hypotensie, hoesten, dyspneu, buikpijn, constipatie, dyspepsie, diarree, misselijkheid, braken, pruritus, huiduitslag, spierspasmen en asthenie.
- bij indapamide: hypokaliëmie, overgevoelighedsreacties, voornamelijk dermatologisch, bij personen met een aanleg voor allergische en astmatische reacties en maculopapulaire huiduitslag.

b. Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen 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 < $1/1.000$), zeer zelden (< $1/10.000$) en onbekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens).

Systeem/orgaanklassen volgens MedDRA	Bijwerkingen	Frequentie	
		Perindopril	Indapamide
Infecties en parasitaire aandoeningen	Rhinitis	Zeer zelden	-
Endocriene aandoeningen	Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)	Zelden	-
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Eosinofilie	Soms*	-

Samenvatting van de Productkenmerken

	Agranulocytose (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Zeer zelden
	Aplastische anemie	-	Zeer zelden
	Pancytopenie	Zeer zelden	-
	Leukopenie	Zeer zelden	Zeer zelden
	Neutropenie (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-
	Hemolytische anemie	Zeer zelden	Zeer zelden
	Trombocytopenie (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Zeer zelden
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheidsreacties (voornamelijk dermatologisch, bij personen met aanleg voor allergische en astmatische reacties)	-	Vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie,	-	Vaak
	Hypoglykemie (zie rubriek 4.4 en 4.5)	Soms*	-
	Hyperkaliëmie, omkeerbaar bij stopzetting (zie rubriek 4.4)	Soms*	-
	Hyponatriëmie (zie rubriek 4.4)	Soms*	Soms
	Hypochloremie	-	Zelden
	Hypomagnesiëmie	-	Zelden
	Hypercalciëmie	-	Zeer zelden
Psychische stoornissen	Veranderde stemming	Soms	-
	Depressie	Soms*	-
	Slaapstoornis	Soms	-
	Verwardheid	Zeer zelden	-
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid	Vaak	-
	Hoofdpijn	Vaak	Zelden
	Paresthesie	Vaak	Zelden
	Dysgeusie	Vaak	-
	Slaperigheid	Soms*	-
	Syncope	Soms*	Niet bekend
	Beroerte, mogelijk secundair aan overmatige hypotensie bij patiënten met verhoogd risico (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-
	Kans op optreden van hepatische encefalopathie in geval van leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3 en 4.4)	-	Niet bekend
Oogaandoeningen	Stoornis in het gezichtsvermogen	Vaak	Niet bekend
	Myopie (zie rubriek 4.4)	-	Niet bekend
	Nauwe kamerhoekglaucoom	-	Niet bekend
	Choroïdale effusie	-	Niet bekend
	Wazig zien	-	Niet bekend
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vertigo	Vaak	Zelden
	Tinnitus	Vaak	-
Hartaandoeningen	Hartkloppingen	Soms*	-
	Tachycardie	Soms*	-
	Angina pectoris (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-
	Aritmie (inclusief bradycardie, ventriculaire tachycardie, atriumfibrillatie)	Zeer zelden	Zeer zelden
	Myocardinfarct mogelijk secundair aan overmatige hypotensie bij patiënten met verhoogd risico (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-
	Torsade de pointes (mogelijk dodelijk)	-	Niet bekend

Samenvatting van de Productkenmerken

	(zie rubriek 4.4 en 4.5)		
Bloedvataandoeningen	Hypotensie (en effecten verband houdend met hypotensie) (zie rubriek 4.4)	Vaak	Zeer zelden
	Vasculitis	Soms*	-
	Overmatig blozen	Zelden*	-
	Raynaud-fenomeen	Niet bekend	-
Ademhalingsstelsel-, borstkas en mediastinumaandoeningen	Hoesten (zie rubriek 4.4)	Vaak	-
	Dyspneu	Vaak	-
	Bronchospasme	Soms	-
	Eosinofiele pneumonie	Zeer zelden	-
Maagdarmstelselaandoeningen	Buikpijn	Vaak	-
	Constipatie	Vaak	Zelden
	Diarree	Vaak	-
	Dyspepsie	Vaak	-
	Misselijkheid	Vaak	Zelden
	Braken	Vaak	Soms
	Droge mond	Soms	Zelden
	Pancreatitis	Zeer zelden	Zeer zelden
Lever- en galaandoeningen	Hepatitis (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Niet bekend
	Abnormale leverfunctie	-	Zeer zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus	Vaak	-
	Huiduitslag	Vaak	-
	Maculopapulaire huiduitslag	-	Vaak
	Urticaria (zie rubriek 4.4)	Soms	Zeer zelden
	Angio-oedeem (zie rubriek 4.4)	Soms	Zeer zelden
	Purpura	-	Soms
	Hyperhidrose	Soms	-
	Fotosensitiviteitsreactie	Soms*	Niet bekend
	Pemfigoïd	Soms*	-
	Verergering van psoriasis	Zelden*	-
	Erythema multiforme	Zeer zelden	-
	Toxische epidermale necrolyse	-	Zeer zelden
	Syndroom van Stevens-Johnson	-	Zeer zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Spierspasmen	Vaak	Niet bekend
	Mogelijke verergering van reeds aanwezige acute gedissemineerde lupus erythematosus	-	Niet bekend
	Artralgie	Soms*	-
	Myalgie	Soms*	Niet bekend
	Spierzwakte	-	Niet bekend
	Rabdomyolyse	-	Niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen	Nierfalen	Soms	Zeer zelden
	Anurie/oligurie	Zelden*	-
	Acuut nierfalen	Zelden	-
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Erectiestoornis	Soms	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie	Vaak	-
	Pijn op de borst	Soms*	-

	Malaise	Soms*	-
	Perifeer oedeem	Soms*	-
	Pyrexie	Soms*	-
	Vermoeidheid	-	Zelden
Onderzoeken	Bloedureum toegenomen	Soms*	-
	Bloedcreatinine toegenomen	Soms*	-
	Bloedbilirubine toegenomen	Zelden	-
	Leverenzymen toegenomen	Zelden	Niet bekend
	Hemoglobine afgenomen en hematocriet afgenomen (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-
	Bloedglucose toegenomen	-	Niet bekend
	Bloedurinezuur toegenomen	-	Niet bekend
	Elektrocardiogram QT interval verlengd (zie rubriek 4.4 en 4.5)	-	Niet bekend
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Vallen	Soms*	-

* Frequentie berekend uit klinische onderzoeken voor bijwerkingen uit spontane meldingen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bij fase II- en III-onderzoeken waarin indapamide 1,5 mg en 2,5 mg werden vergeleken, liet plasmakaliumanalyse een dosisafhankelijk effect van indapamide zien:

- Indapamide 1,5 mg: plasmakalium < 3,4 mmol/l werd waargenomen bij 10% van de patiënten en < 3,2 mmol/l bij 4% van de patiënten na 4 tot 6 weken behandeling. Na 12 weken behandeling was de gemiddelde daling van het plasmakalium 0,23 mmol/l.
- Indapamide 2,5 mg: plasmakalium < 3,4 mmol/l werd waargenomen bij 25% van de patiënten en < 3,2 mmol/l bij 10% van de patiënten na 4 tot 6 weken behandeling. Na 12 weken behandeling was de gemiddelde daling van het plasmakalium 0,41 mmol/l.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.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 tachyfylixie; 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.

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

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

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

Gezien hun overeenkomstige 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.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Perindopril/Indapamide Viatris bij kinderen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Met betrekking tot Perindopril/Indapamide Viatris

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.

Biotransformatie

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 rubriek 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%.

Biotransformatie en 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.

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

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
Terhulpesteenweg 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

Datum van laatste verlenging: 18/07/2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

01/2026

Datum van goedkeuring: 02/2026