

SPC

Perindopril tert.butylamine/Indapamide Viatris 4/1,25 mg, tabletten
Versie: augustus 2024

RVG 103277

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Perindopril tert.butylamine/Indapamide Viatris 4/1,25 mg, tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 4 mg perindopril tert-butylamine, overeenkomend met 3,34 mg perindopril en 1,25 mg indapamide.

Hulpstoffen met bekende effecten

Elke tablet bevat 67,48 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Langwerpige, witte, enigszins biconvexe tabletten met afgeschuinde randen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie. Perindopril tert.butylamine/Indapamide Viatris 4/1,25 mg tabletten zijn geïndiceerd als de bloeddruk niet goed te reguleren is met perindopril alleen.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

De gebruikelijke dosering is één Perindopril tert.butylamine/Indapamide Viatris 4/1,25 mg tablet per dag als enkelvoudige dosis, bij voorkeur 's morgens en voor een maaltijd in te nemen.

Indien mogelijk wordt een individuele dosisinstelling met de componenten aanbevolen. Perindopril tert.butylamine/Indapamide Viatris 4/1,25 mg tabletten moet gebruikt worden als de bloeddruk niet voldoende genormaliseerd kan worden met Perindopril tert.butylamine/Indapamide Viatris 2/0,625 mg tabletten (indien beschikbaar). Indien klinisch geïndiceerd kan overwogen worden rechtstreeks over te gaan van monotherapie op Perindopril tert.butylamine/Indapamide Viatris 4/1,25 mg tabletten.

Speciale populaties

Patiënten die behandeld worden met sacubitril/valsartan

Perindopril tert-butylamine/indapamide mag niet gelijktijdig worden toegediend met sacubitril/valsartan. Vanwege het mogelijke risico op angio-oedeem wanneer een ACE-remmer gelijktijdig met sacubitril/valsartan wordt gebruikt, mag perindopril tert-butylamine/indapamide niet eerder dan 36 na het staken van de behandeling met sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

SPC

Perindopril tert.butylamine/Indapamide Viatrix 4/1,25 mg, tabletten

RVG 103277

Versie: augustus 2024

Ouderen (zie rubriek 4.4)

De behandeling dient begonnen te worden nadat de bloeddrukrespons en de nierfunctie gecontroleerd zijn.

Nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4)

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

Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 30-60 ml/min) wordt aanbevolen de behandeling te beginnen met een afdoende dosering van de vrije combinatie.

Bij patiënten met een creatinineklaring hoger dan of gelijk aan 60 ml/min is geen dosisaanpassing vereist.

De gebruikelijke follow-up moet regelmatige controle van creatinine en kalium omvatten.

Leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2)

Bij een ernstige leverfunctiestoornis is de behandeling gecontra-indiceerd.

Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing vereist.

Pediatrische patienten

De veiligheid en werkzaamheid van perindopril/indapamide in de pediatrische populatie is nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Perindopril tert-butylamine/Indapamide Viatrix 4/1,25 mg tabletten dienen niet door kinderen en adolescenten gebruikt te worden.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

4.3. Contra-indicaties

Met betrekking tot perindopril:

- Overgevoeligheid voor de actieve stof of andere ACE-remmers;
- Een voorgeschiedenis van angio-oedeem (Quincke-oedeem) na eerdere behandeling met een ACE-remmer (zie rubriek 4.4);
- Erfelijk/idiopatisch angio-oedeem;
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6);
- Gelijkijdig gebruik van Perindopril tert.butylamine/Indapamide Viatrix met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontraïndiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR <60 ml/min/1.73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
- Gelijkijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met Perindopril tert.butylamine/Indapamide Viatrix mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie ook rubriek 4.4 en 4.5);
- Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken (zie rubriek 4.5);
- Aanzienlijke bilaterale arteria renalis stenose of stenose van de arterie naar één enkele functionerende nier (zie rubriek 4.4).

Met betrekking tot indapamide:

- Overgevoeligheid voor indapamide of andere sulfonamiden;
- Ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 30 ml/min);
- Hepatische encefalopathie;
- Ernstige leverfunctiestoornissen;
- Hypokaliëmie;
- In het algemeen wordt het gebruik van dit geneesmiddel ontraden in combinatie met niet-anti-

SPC

Perindopril tert.butylamine/Indapamide Viatris 4/1,25 mg, tabletten

RVG 103277

Versie: augustus 2024

aritmica die torsades de pointes kunnen veroorzaken (zie rubriek 4.5);

- Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

Met betrekking tot Perindopril tert.butylamine/Indapamide Viatris:

- Overgevoeligheid voor één van de in rubriek 6.1 genoemde hulpstoffen

Omdat er onvoldoende therapeutische ervaring is, dient Perindopril tert.butylamine/Indapamide Viatris niet te worden gebruikt bij:

- Dialysepatiënten
- Patiënten met onbehandeld gedecompenseerd hartfalen.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere waarschuwingen

Vaak voorkomend bij perindopril en indapamide:

Lithium:

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

Met betrekking tot perindopril:

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

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

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

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

Kaliumsparende geneesmiddelen, kaliumsupplementen of kalium bevattende zoutvervangers:

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

Neutropenie/agranulocytose/thrombocytopenie/anemie:

Neutropenie/agranulocytose, thrombocytopenie en anemie zijn gemeld bij patiënten die ACE-remmers hebben gebruikt. Bij patiënten met een normale nierfunctie en geen andere complicaties komt neutropenie zelden voor. Perindopril moet met uiterste voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een collageenziekte, bij behandeling met immunosuppressant, bij behandeling met allopurinol of procainamide, of een combinatie van deze complicerende factoren, met name als er sprake is van een reeds bestaande verslechterde nierfunctie. Sommige van deze patiënten kregen ernstige infecties die soms niet reageerden op een intensieve antibioticumkuur. Als perindopril bij zulke patiënten gebruikt wordt, wordt geadviseerd om een periodieke controle van het aantal witte bloedlichaampjes te doen en patiënten moeten opgedragen worden om enig teken van infectie te melden (bijv. pijnlijke keel, koorts) (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Renovasculaire hypertensie

SPC

Perindopril tert.butylamine/Indapamide Viatrix 4/1,25 mg, tabletten

RVG 103277

Versie: augustus 2024

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

Hypersensitiviteit/angio-oedeem:

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

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

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

Patiënten met angio-oedeem in de voorgeschiedenis die niet gerelateerd is aan ACE-remmers hebben een grotere kans op het krijgen van angio-oedeem na toediening van een ACE-remmer (zie rubriek 4.3).

In een enkel geval is oedeem in de ingewanden geconstateerd bij patiënten behandeld met een ACE-remmer. Deze patiënten hadden last van buikpijn (met of zonder misselijkheid en overgeven); in sommige gevallen was er niet eerder sprake van angio-oedeem in het gezicht en was het C-1-esterasepeil normaal. Een diagnose van angio-oedeem werd gesteld d.m.v. procedures, inclusief een CT-scan van de ingewanden of ECHO of tijdens een operatie. De klachten verdwenen na het stoppen van de ACE-remmer. Ingewandenoedeem moet opgenomen worden in de differentiaaldiagnose van patiënten die ACE-remmers gebruiken en buikpijn hebben.

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

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en NEP-remmers (bijv. racecadotril), mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine kan een verhoogd risico geven op angio-oedeem (bijv. zwelling van de luchtwegen of de tong, met of zonder ademhalingsproblemen) (zie rubriek 4.5). Daarom is een zorgvuldige baten-risicobeoordeling nodig voordat de behandeling met NEP-remmers (bijv. racecadotril) wordt gestart bij patiënten die perindopril tert-butylamine/indapamide gebruiken. Voorzichtigheid is geboden bij het starten van een behandeling met racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine bij een patiënt die een ACE-remmer gebruikt.

Anafylactische reacties tijdens desensitisatie:

Er zijn geïsoleerde meldingen van patiënten die bij gebruik van ACE-remmers en een gelijktijdige desensitisatiebehandeling met Hymenopteragif (bijen, wespen) aanhoudende levensbedreigende anafylactische reacties doormaakten. ACE-remmers dienen met voorzichtigheid gebruikt te worden bij allergische patiënten die een desensitisatiebehandeling ondergaan. ACE-remmers dienen vermeden te

SPC

Perindopril tert.butylamine/Indapamide Viatrix 4/1,25 mg, tabletten

RVG 103277

Versie: augustus 2024

worden bij patiënten die immunotherapie met antigif ondergaan. Deze reacties kunnen voorkomen worden door tijdelijke stopzetting, minstens 24 uur van te voren, van de ACE-remmerbehandeling bij patiënten die zowel ACE-remmerbehandeling als desensitisatiebehandeling nodig hebben.

Anafylactische reacties tijdens LDL-afereze:

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

Hemodialysepatiënten:

Anafylactische reacties zijn gemeld bij patiënten met een dialyse met high-flux membranen (bijv., AN69®) en gelijktijdige behandeling met een ACE-remmer. In deze gevallen moet in overweging genomen worden om een ander type membraamdialyse of een andere klasse antihypertensiva te kiezen.

Primair aldosteronisme:

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

Zwangerschap:

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

Met betrekking tot indapamide:

Hepatische encefalopathie:

Bij leverfunctiestoornissen kunnen thiaziden en verwante diuretica hepatische encefalopathie veroorzaken. Als dat gebeurt moet de toediening van het diureticum onmiddellijk worden gestaakt.

Fotosensibiliteit:

Gevallen van fotosensibiliteitsreacties zijn gemeld bij thiaziden en aanverwante thiazidediuretica (zie rubriek 4.8). Als er fotosensibiliteitsreacties optreden tijdens de behandeling is het aan te raden om te stoppen met de behandeling. Als het noodzakelijk geacht wordt om het diureticum opnieuw toe te dienen, dan is het aan te raden de aan de zon of aan kunstmatige UVA blootgestelde delen te beschermen.

Voorzorgen bij gebruik

Vaak voorkomend bij perindopril en indapamide:

Nierfunctiestoornis:

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

Bij bepaalde hypertensiepatiënten zonder bestaande duidelijke nierlaesies, bij wie functionele nierinsufficiëntie wordt geconstateerd op basis van tests, moet staken van de behandeling overwogen worden. Eventueel kan de behandeling met een lagere dosis worden hervat, of met slechts een van de werkzame bestanddelen.

Bij deze patiënten dienen als gebruikelijke follow-up de creatinine- en kaliumwaarden regelmatig te worden gecontroleerd, twee weken na begin van de behandeling en daarna eens per 2 maanden wanneer de therapeutische instelling stabiel is. Nierfalen is vooral gemeld bij patiënten met ernstig hartfalen of een onderliggende nierziekte, waaronder nierarteriestenose.

SPC

Perindopril tert.butylamine/Indapamide Viatrix 4/1,25 mg, tabletten

RVG 103277

Versie: augustus 2024

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

Hypotensie en water- en zoutdepletie:

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

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

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

Kaliumspiegels:

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

Met betrekking tot perindopril:

Hoest:

Bij gebruik van ACE-remmers is een droge hoest beschreven. Kenmerkend voor deze hoest zijn de hardnekkigheid en het verdwijnen na staken van de behandeling. Als deze klacht zich voordoet moet met een iatrogene etiologie rekening worden gehouden. Als het gebruik van een ACE-remmer absoluut noodzakelijk wordt geacht moet men overwegen de behandeling voort te zetten.

Pediatrische patienten:

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

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

Bij patiënten die aanvankelijk een lage bloeddruk hadden, patiënten met nierarteriestenose, congestief hartfalen of cirrose met oedeem en ascites is soms een aanzienlijke stimulatie van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem waargenomen, vooral tijdens sterke depletie van water en zouten (streng natriumvrij dieet of langdurige behandeling met diuretica).

Wanneer dit systeem door een ACE-remmer wordt geblokkeerd, kan zich dus een plotselinge bloeddrukdaling voordoen, vooral na inname van de eerste dosis en tijdens de eerste twee weken van de behandeling. Ook kunnen de plasmacreatininespiegels stijgen als gevolg van een functionele nierinsufficiëntie die soms acuut optreedt. Dit komt echter zelden voor, en de tijd tot manifestatie van deze afwijking varieert sterk. In dergelijke gevallen moet de behandeling met een lagere dosis worden begonnen en langzaam worden opgebouwd.

Ouderen:

Voor aanvang van de behandeling moet de nierfunctie worden gecontroleerd en de kaliumspiegel worden bepaald. Vervolgens wordt de aanvangsdosis aangepast aan de respons van de bloeddruk, vooral in geval van water- en zoutdepletie, om plotselinge hypotensie te voorkomen.

Atherosclerose:

Bij alle patiënten bestaat kans op hypotensie, maar men moet bijzonder voorzichtig zijn bij patiënten met een ischemische hartziekte of een tekortschietende hersendoorbloeding. De behandeling moet in zulke gevallen met een lage dosis worden gestart.

SPC

Perindopril tert.butylamine/Indapamide Viatrix 4/1,25 mg, tabletten

RVG 103277

Versie: augustus 2024

Renovasculaire hypertensie:

Renovasculaire hypertensie moet worden behandeld met chirurgische vaatplastiek. Niettemin kunnen ACE-remmers een gunstig effect hebben bij patiënten met renovasculaire hypertensie die op een corrigerende chirurgische ingreep moeten wachten, of bij wie een dergelijke ingreep niet mogelijk is. Als Perindopril tert.butylamine/Indapamide 4/1,25 mg wordt voorgeschreven aan patiënten bij wie stenose van de arteria renalis bekend is of sterk vermoed wordt, dan dient de behandeling te worden gestart tijdens een ziekenhuisopname met een lage dosering, en moeten nierfunctie en kaliumspiegels regelmatig worden gecontroleerd. Enkele patiënten hebben namelijk nierinsufficiëntie ontwikkeld; deze bleek reversibel nadat de behandeling was gestaakt.

Hartfalen/ernstige hartinsufficiëntie:

Bij patiënten met ernstige hartinsufficiëntie (klasse IV) moet de behandeling onder medisch toezicht worden begonnen met een lagere aanvangsdosering. Eventuele behandeling met bètablokkers bij hypertensiepatiënten met coronairinsufficiëntie mag niet worden gestopt: de ACE-remmer moet aan de bètablokkerbehandeling worden toegevoegd.

Diabetespatiënten:

In insuline-afhankelijke diabetici (spontane neiging tot verhoogde kaliumniveaus) moet de behandeling gestart worden onder strikt medisch toezicht met een verlaagde eerste dosis. De bloedglucosespiegel moet goed in de gaten gehouden worden bij diabetespatiënten die eerder behandeld zijn met orale antidiabetica of insuline met name gedurende de eerste maand van de behandeling met een ACE-remmer (zie rubriek 4.5). Dit is vooral belangrijk wanneer de kaliumgehalten laag zijn.

Etnische verschillen:

Evenals andere ACE-remmers, is perindopril blijkbaar minder effectief in het verlagen van de bloeddruk bij negroïde patiënten dan bij blanke patiënten, mogelijk omdat er een hogere prevalentie van lage-reninestatus bestaat bij de negroïde hypertensieve populatie.

Chirurgische ingrepen/anesthesie:

ACE-remmers kunnen hypotensie teweeg brengen tijdens anesthesie, vooral wanneer het gebruikte anestheticum ook een hypotensief effect heeft. Daarom wordt aangeraden om, indien mogelijk, behandeling met een langwerkende ACE-remmer als perindopril een dag voor de ingreep te stoppen.

Aortastenose of mitralisstenose/hypertrofe cardiomyopathie

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

Leverfalen:

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

Hyperkaliëmie:

Bij sommige patiënten die met ACE-remmers behandeld werden, inclusief perindopril, is een verhoogde serumkaliumspiegel waargenomen. ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken door onderdrukking van de vrijgifte van aldosteron. Bij patiënten met een normale nierfunctie is het effect doorgaans niet significant. Echter, bij patiënten met verminderde nierfunctie, leeftijd (> 70 jaar), diabetes mellitus, bijkomende gebeurtenissen, in het bijzonder dehydratatie, acuut hartfalen, metabole acidose en/of gelijktijdig gebruik van kaliumsupplementen (zoals zoutvervangers), kaliumsparende diuretica (bijv. spironolactan, eplerenon, triamteren of amiloride), trimethoprim, co-trimoxazol, ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol) of andere geneesmiddelen die worden geassocieerd met verhoging van kalium in het bloed (bijv. heparine, andere ACE-remmers, angiotensine II receptor

SPC

Perindopril tert.butylamine/Indapamide Viatrix 4/1,25 mg, tabletten

RVG 103277

Versie: augustus 2024

antagonisten, acetylsalicylzuur ≥ 3 g/dag, COX-2 remmers en niet-selectieve NSAID's, immunosuppressiva zoals ciclosporine of tacrolimus) en in het bijzonder aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers, kan hyperkaliëmie voorkomen. Het gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica of kaliumhoudende zoutvervangers kan leiden tot een significante verhoging van het serumkaliumspiegel met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Hyperkaliëmie kan leiden tot ernstige, soms fatale aritmie. Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers dienen met voorzichtigheid toegepast te worden bij patiënten die ACE-remmers gebruiken. Als gelijktijdig gebruik van bovengenoemde geneesmiddelen noodzakelijk wordt geacht moet er voorzichtigheid geboden worden en regelmatige controle van de serumkaliumspiegel plaatsvinden (zie rubriek 4.5).

Met betrekking tot indapamide:

Water- en zoutbalans:

Natriumspiegel:

Deze parameter moet vóór het begin van de behandeling worden bepaald en vervolgens regelmatig worden gecontroleerd. De daling van het natriumgehalte kan aanvankelijk symptomeloos zijn en moet daarom regelmatig worden gecontroleerd. Oudere patiënten en patiënten met levercirrose dienen vaker gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.8 en 4.9).

Alle diuretica kunnen hyponatriëmie veroorzaken dat zeer ernstige gevolgen kan hebben. Hyponatriëmie geassocieerd met hypovolemie kan verantwoordelijk zijn voor uitdroging en orthostatische hypotensie. Het daarmee gepaard gaande verlies van chloride-ionen kan leiden tot gecompenseerde secundaire metabole alkalose: de frequentie en mate van dit effect zijn laag.

Kaliumspiegel:

Bij gebruik van thiaziden en verwante diuretica is kaliumdepletie met hypokaliëmie een belangrijke risicofactor. Hypokaliëmie kan spierstoornissen veroorzaken. Er zijn gevallen van rhabdomyolyse gemeld, met name in verband met ernstige hypokaliëmie. Hypokaliëmie ($< 3,4$ mmol/l) moet worden voorkomen bij bepaalde risicogroepen - bijvoorbeeld bij oudere patiënten en/of mensen in een slechte voedingstoestand ongeacht of zij al

andere geneesmiddelen gebruiken, bij cirrotische patiënten met oedeem en ascites, en bij mensen met een coronaire aandoening of hartfalen.

Hypokaliëmie verhoogt in deze gevallen de cardiotoxiciteit van hartglycosiden en de kans op ritmestoornissen.

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

In alle bovengenoemde situaties is het nodig de kaliumspiegels vaker te controleren. De eerste meting moet worden gedaan bij het begin van de behandeling. Te lage kaliumspiegels moeten worden gecorrigeerd. Hypokaliëmie die verband blijkt te houden met lage serummagnesiumconcentratie kan refractair zijn voor behandeling, tenzij het serummagnesium wordt gecorrigeerd.

Plasmamagnesium:

Er is aangetoond dat thiazide- en verwante diuretica, waaronder indapamide, de urinaire excretie van magnesium kunnen verhogen, hetgeen kan leiden tot hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.5 en 4.8).

Calciumspiegel:

Thiaziden en verwante diuretica kunnen leiden tot een verminderde calciumexcretie in de urine en kunnen een lichte, voorbijgaande stijging van de calciumconcentratie in plasma veroorzaken.

Duidelijk verhoogde calciumspiegels kunnen verband houden met niet eerder herkende hyperparathyreoïdie. In zulke gevallen moet de behandeling worden gestaakt voordat de bijnierschilddklierfunctie wordt onderzocht.

Bloedglucose

SPC

Perindopril tert.butylamine/Indapamide Viatrix 4/1,25 mg, tabletten

RVG 103277

Versie: augustus 2024

Bij diabetespatiënten moeten de bloedglucosewaarden worden gecontroleerd, vooral wanneer de kaliumspiegels laag zijn.

Urinezuur:

Bij patiënten met verhoogde urinezuurspiegels kan de frequentie van jichtaanvallen toenemen.

Nierfunctie en diuretica:

Thiaziden en verwante diuretica zijn alleen optimaal effectief bij een normale of minimaal verminderde nierfunctie (plasmacreatininespiegels < 25 mg/l, ofwel 220 µmol/l bij volwassenen). Bij ouderen moet rekening worden gehouden met leeftijd, lichaamsgewicht en geslacht, volgens de formule van Cockcroft:

$Cl_{cr} = (140 - \text{leeftijd}) \times \text{lichaamsgewicht} / 0,814 \times \text{plasmacreatinine}$

(waarbij de leeftijd in jaren wordt uitgedrukt, het lichaamsgewicht in kg en het creatinine in µmol/l).

Deze formule geldt voor een oudere man en moet voor vrouwen worden gecorrigeerd door de uitkomst met 0,85 te vermenigvuldigen.

Hypovolemie aan het begin van een behandeling met een diureticum, als gevolg van het eerste vocht- en natriumverlies, veroorzaakt vermindering van de glomerulaire filtratie. Hierdoor kunnen de ureum- en creatininespiegels in het bloed stijgen. Deze vorm van nierinsufficiëntie is tijdelijk en bij mensen met een normale nierfunctie niet van belang. Bestaande nierinsufficiëntie kan er echter door verslechteren.

Choroidale effusie, acute myopie en secundair nauwe-kamerhoekglaucoom

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

Hulpstoffen:

Perindopril tert.butylamine/Indapamide Viatrix bevat lactose; Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie moeten dit middel niet gebruiken.

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

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vaak voorkomend bij perindopril en indapamide:

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen:

- Lithium:

Er zijn reversibele verhogingen van de serumlithiumconcentraties en toxiciteit gemeld bij gelijktijdige toediening van lithium en ACE-remmers. Het gebruik van de combinatie perindopril en indapamide met lithium wordt niet aanbevolen, maar als gelijktijdig gebruik noodzakelijk blijkt, dienen de serumlithiumspiegels zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

Combinaties waarbij men extra voorzichtig moet zijn:

- Baclofen:
Versterking van het antihypertensieve effect. Regelmatige controle van de bloeddruk en zonodig aanpassing van de dosis van het antihypertensivum.
- Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs) (inclusief acetylsalicylzuur > 3 g/dag): wanneer ACE-remmers samen met niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (d.w.z. acetylsalicylzuur in ontstekingsremmende doseringen, COX-2 remmers en niet-selectieve NSAID's) worden toegediend, kan het antihypertensieve effect verminderen. Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en NSAID's kan leiden tot een verhoogd risico op een verslechtering van de nierfunctie en een verhoging van de serumkaliumspiegel, in het bijzonder bij patiënten met een voorgeschiedenis van nierfalen. Deze combinatie dient met voorzichtigheid te worden voorgeschreven, vooral bij oudere patiënten. Deze patiënten dienen nauwkeurig gehydrateerd te worden en overwogen dient te worden om deze patiënten na het starten van de gelijktijdige therapie en daarna periodiek, te controleren.

Combinaties waarbij men voorzichtig moet zijn:

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

Met betrekking tot perindopril:

- De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).
- Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen:
Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd omdat dit het risico op angio-oedeem verhoogt (zie rubriek 4.3 en 4.4). Sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na het innemen van de laatste dosis perindopril worden ingesteld. Perindopril-therapie mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden ingesteld (zie rubriek 4.3 en 4.4).
Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en gliptinen (bijv. linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) kan leiden tot een verhoogd risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).
- Geneesmiddelen die hyperkaliëmie induceren:
Hoewel de serumkaliumspiegel doorgaans binnen normale grenswaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met perindopril-tertbutylamine/indapamide behandeld worden. Sommige geneesmiddelen of therapeutische klassen kunnen het optreden van hyperkaliëmie verhogen: aliskiren, kaliumzout, kaliumsparende diuretica, ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten, NSAID's, heparinen, immunosuppressiva als ciclosporine en 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-tertbutylamine/indapamide en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Indien gelijktijdig gebruik aangewezen is, moeten ze met voorzorg en frequente controle van de serumkaliumspiegel gebruikt worden.

Gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

- Aliskiren:
Bij patiënten met diabetes of nierfunctiestoornis neemt het risico op hyperkaliëmie, verslechtering van de nierfunctie en cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit toe.

Versie: augustus 2024

- 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 andere patiënten dan patiënten met diabetes of nierfunctiestoornis, neemt het risico op hyperkaliëmie verslechtering van de nierfunctie en cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit toe.
- Gelijktijdige behandeling met ACE-remmer en angiotensine-receptorblokker:
In de literatuur is gerapporteerd dat bij patiënten met vastgestelde atherosclerotische ziekte, hartfalen of bij diabetes met eindorgaanbeschadiging, gelijktijdige behandeling met ACE-remmer en angiotensine-receptorblokker in verband is gebracht met een hogere frequentie van hypotensie, syncope, hyperkaliëmie en verslechtering van de nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel renine-angiotensine-aldosteronsysteemagens. Dubbele blokkade (bijv. door het combineren van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist) dient beperkt te blijven tot individueel gedefinieerde gevallen met nauwlettend controleren van de nierfunctie, de kaliumspiegels en bloeddruk.
- Estramustine:
Risico op toegenomen bijwerkingen, zoals angioneurotisch oedeem (angio-oedeem).
- Kalium sparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers:
Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met perindopril worden behandeld. Kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers kunnen een significante verhoging van het serumkalium veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van perindopril met andere middelen die het serumkalium verhogen, zoals trimethoprim en co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), omdat bekend is dat trimethoprim een kaliumsparende diureticum is zoals amiloride. Daarom wordt een combinatie van perindopril en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is, moeten deze middelen met voorzichtigheid gebruikt worden, met regelmatige controle van de serumkaliumspiegel.
- Ciclosporine:
Hyperkaliëmie kan voorkomen tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en ciclosporine. Controle van de serumkaliumspiegel wordt aanbevolen.
- Heparine:
Hyperkaliëmie kan voorkomen tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en heparine. Controle van de serumkaliumspiegel wordt aanbevolen.

Combinaties waarbij men extra voorzichtig moet zijn:

- Antidiabetica (insuline, orale hypoglycaemica):
Epidemiologische onderzoeken hebben aangetoond dat gelijktijdige toediening van ACE-remmers en antidiabetica (insuline, orale hypoglycaemia) een verhoogd bloed-glucose verlagend effect kan veroorzaken met een risico op hypoglykemie. Het optreden van dit verschijnsel leek waarschijnlijker tijdens de eerste weken van combinatiebehandeling en bij patiënten met een nierfunctiestoornis.
- Niet-kaliumsparende diuretica:
Patiënten die diuretica gebruiken en met name die patiënten met een volume- en/of zoutdepletie, kunnen na aanvang van de behandeling met een ACE-remmer excessive verlaging van de bloeddruk ondervinden. De mogelijkheid van hypotensieve effecten kan worden verminderd door te stoppen met het diureticum, of door het volume of de zoutopname te verhogen voorafgaand aan het instellen van behandeling met lage en progressieve doses perindopril.

Versie: augustus 2024

Bij arteriële hypertensie, wanneer eerdere behandeling met diuretica zout-/volumedepletie kan hebben veroorzaakt, moet hetzij worden gestopt met het diureticum alvorens te beginnen met de ACE-remmer, in welk geval een niet-kaliumsparend diureticum daarna opnieuw kan worden geïntroduceerd of moet de ACE-remmer worden gestart met een lage dosis en progressief worden verhoogd.

Bij met diureticum behandeld congestief hartfalen, dient de ACE-remmer te worden gestart op een zeer lage dosering, mogelijk na het verlagen van de dosering van het samengaannde niet-kaliumsparende diureticum. In alle gevallen moet de nierfunctie (creatiniespiegels) worden gecontroleerd tijdens de eerste paar weken van behandeling met ACE-remmers.

- Kaliumsparende diuretica (eplerenon, spironolacton):

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

Bij de behandeling van hartfalen klasse II-IV (NYHA) en een ejectiefractie <40% en eerdere behandeling met ACE-remmers en lisdiuretica, is er risico op hyperkaliëmie, mogelijk letaal, met name als er geen aandacht wordt geschonken aan de voorschriftaanbevelingen voor deze combinatie.

Controleer, alvorens aan te vangen met de combinatie op de afwezigheid van hyperkaliëmie en nierfunctiestoornis. Nauwlettend monitoren van kaliëmie en creatinemie wordt aanbevolen, in de eerste maand van de behandeling eens per week en daarna maandelijks.

- Racecadotril:

Van ACE-remmers (bijv. perindopril) is bekend dat ze angio-oedeem veroorzaken. Dit risico kan verhoogd zijn bij gelijktijdig gebruik met racecadotril (een geneesmiddel dat tegen acute diarree wordt gebruikt).

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

- Co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol):

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

Combinaties waarbij men voorzichtig moet zijn:

- Antihypertensieve middelen en vasodilatoren:

Het gelijktijdig gebruik van deze middelen kan de hypotensieve effecten van perindopril versterken. Het gelijktijdig gebruik met nitroglycerine of andere nitraten, of andere vasodilatoren, kan de bloeddruk nog meer verlagen.

- Allopurinol, cytostatica of immunosuppressiva, systemische corticosteroïden of procaïnamide: Gelijktijdige toediening met ACE-remmers kan de kans op leukopenie vergroten (zie rubriek 4.4).

- Anesthetica:

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

- Gliptinen (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine):

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

- Sympathomimetica:

Sympathomimetica kunnen de antihypertensieve effecten van ACE-remmers verminderen.

- Goud:

Nitritoïde reacties (symptomen zoals rood worden van het gezicht, misselijkheid, braken en hypotensie) zijn zelden gemeld bij patiënten die ook behandeld werden met goudinjecties (natriumaurothiomalaat) in combinatie met een behandeling met een ACE-remmer, waaronder perindopril.

In verband met indapamide:

Combinaties waarbij men extra voorzichtig moet zijn:

- Geneesmiddelen die *torsades de pointes* kunnen veroorzaken:
Vanwege de kans op hypokaliëmie moet indapamide voorzichtig toegediend worden bij gebruik van geneesmiddelen die *torsades de pointes* kunnen veroorzaken, zoals klasse IA-anti-aritmica (kinidine, hydrokinidine, disopyramide); klasse III-anti-aritmica (amiodaron, dofetilide, ibutilide, bretylium, sotalol); bepaalde neuroleptica (chloropromazine, cyamemazine, levomepromazine, thioridazine, trifluoperazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride), butyrofenonen (droperidol, haloperidol), andere neuroleptica (pimozide); andere middelen zoals bepridil, cisapride, difemanil, IV erythromycine, halofantrine, mizolastine, moxifloxacin, pentamidine, sparfloxacine, IV vincamine, methadon, astemizol, terfenadine. Preventie van lage kaliumspiegels en zonodig een correctie daarvan: controle van het QT-interval wordt aanbevolen.
- Kaliumverlagende middelen amfotericine B (IV route), glucocorticoïden en mineralocorticoïden (systemische route), tetracosactide, prikkelende laxemiddelen):
Verhoogde kans op lage kaliumspiegels (additief effect). Controle van de kaliumspiegels en zonodig correctie daarvan; bij behandeling met hartglycosiden is bijzondere aandacht vereist. Gebruik niet-prikkelende laxemiddelen.
- Digitalispreparaten:
Hypokaliëmie en/of hypomagnesiëmie begunstigen de toxische effecten van digitalis. Monitoring van plasmakalium, magnesium en ECG en, indien nodig, aanpassing van de behandeling, wordt aanbevolen.
- Allopurinol: Gelijktijdige toediening met indapamide kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties op allopurinol verhogen.

Combinaties waarbij men voorzichtig moet zijn:

- Kaliumsparende diuretica (amiloride, spironolacton, triamteren):
Terwijlrationele combinaties nuttig zijn voor sommige patiënten, kan hypokaliëmie of hyperkaliëmie (vooral bij patiënten met nierinsufficiëntie of diabetes) nog steeds optreden. Het plasma kalium en ECG moet worden gecontroleerd en, indien nodig, heroverwogen.
- Metformine:
Melkzuuracidose door metformine, als gevolg van eventuele functionele nierinsufficiëntie in verband met diureticagebruik, in het bijzonder van lisdiuretica. Gebruik geen metformine bij plasmacreatiniewaarden > 15 mg/liter (135 micromol/liter) bij mannen en > 12 mg/liter (110 micromol/liter) bij vrouwen.
- Jodiumhoudende contrastmiddelen:
Bij door diuretica veroorzaakte uitdroging is de kans op acute nierinsufficiëntie verhoogd, vooral bij gebruik van hoge doses geïodiseerd contrastmiddel. De patiënt moet worden gerehydrateerd voordat de jodiumhoudende stof wordt toegediend.
- Calcium(zouten):
Kans op verhoogde calciumspiegels als gevolg van een verminderde uitscheiding van calcium met de urine.
- Ciclosporine:
Kans op verhoogde creatininespiegels zonder verandering van de ciclosporineconcentratie in de circulatie, zelfs bij afwezigheid van water- en zoutdepletie.
- Corticosteroïden, tetracosactide:
Vermindert antihypertensief effect (retentie van water en zouten door corticosteroïden).

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Gezien de effecten van de afzonderlijke componenten van dit product op zwangerschap en borstvoeding, wordt het gebruik van Perindopril tert.butylamine/Indapamide 4/1,25 mg niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Perindopril tert.butylamine/Indapamide 4/1,25 mg is gecontraïndiceerd gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap.

SPC

Perindopril tert.butylamine/Indapamide Viatrix 4/1,25 mg, tabletten

RVG 103277

Versie: augustus 2024

Perindopril tert.butylamine/Indapamide 4/1,25 mg is gecontraïndiceerd tijdens het geven van borstvoeding. Een beslissing dient genomen te worden om hetzij de borstvoeding, hetzij de behandeling met Perindopril tert.butylamine/Indapamide 4/1,25 mg te staken, waarbij het belang van deze behandeling voor de moeder in aanmerking genomen dient te worden.

Zwangerschap:

In verband met perindopril:

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

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar de kans op teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename in het risico kan echter niet worden uitgesloten. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een andere anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de ACE-remmer therapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie.

Het is bekend dat blootstelling aan ACE-remmers gedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydrannie, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie ook rubriek 5.3).

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

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

In verband met indapamide:

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

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

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

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

Borstvoeding:

Perindopril tert.butylamine/Indapamide Viatrix is gecontraïndiceerd tijdens het geven van borstvoeding.

In verband met perindopril:

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

In verband met indapamide:

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van indapamide of metabolieten in de moedermelk. Overgevoeligheid voor sulfonamidederivaten en hypokaliëmie kunnen optreden. Een risico voor de pasgeborene/zuigeling kan niet worden uitgesloten. Indapamide wordt in de moedermelk

SPC

Perindopril tert.butylamine/Indapamide Viatris 4/1,25 mg, tabletten

RVG 103277

Versie: augustus 2024

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

Vruchtbaarheid

Vaak voorkomend bij perindopril en indapamide

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

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

In verband met perindopril, indapamide en Perindopril tert.butylamine/Indapamide Viatris:

De twee actieve stoffen, afzonderlijk of gecombineerd in perindopril/indapamide Viatris hebben geen directe invloed op het vermogen om te rijden of machines te bedienen. Bij sommige patiënten kunnen zich echter reacties in verband met een bloeddrukval voordoen, vooral in het begin van de behandeling of bij combinatie met een ander antihypertensivum.

Als gevolg daarvan kan de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen negatief worden beïnvloed.

4.8. Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Toediening van perindopril remt het renine-angiotensine-aldosterone systeem en kan kaliumverlies, veroorzaakt door indapamide, verminderen. Vier procent van de patiënten die behandeld worden met perindopril/indapamide tabletten krijgt hypokaliëmie (kaliumspiegel < 3,4 mmol/l).

De meest voorkomende gemelde bijwerkingen zijn:

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

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen tijdens klinische studies en/of post-marketing gebruik, gerangschikt onder de volgende frequenties:

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

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie	
		Perindopril	Indapamide
Infecties en parasitaire aandoeningen	Rinitis	Zeer zelden	-
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Eosinofilie	Soms*	-
	Agranulocytose (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Zeer zelden
	Aplastische anemie	-	Zeer zelden
	Pancytopenie	Zeer zelden	-

MedDRA	Bijwerkingen	Frequentie	
		Leukopenie	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	Overgevoeligheid (reacties vooral dermatologische, bij patiënten met aanleg voor allergische en astmatische reacties).	-	Vaak
Endocriene aandoeningen	Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)	Zelden	-
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypoglykemie (zie rubrieken 4.4 and 4.5)	Soms*	-
	Hyperkaliemie reversibel bij stopzetting (zie rubriek 4.4)	Soms*	-
	Hyponatriemie (zie rubriek 4.4).	Soms*	Soms
	Acute hypercalciemie	-	Zeer zelden
	Hypokaliëmie (zie rubriek 4.4)	-	Vaak
	Hypochloremie		Zelden
	Hypomagnesiëmie		Zelden
Psychische stoornissen	Depressie	Soms*	-
	Stemming veranderd	Soms	-
	Slaapstoornissen	Soms	-
	Verwardheid	Zeer zelden	-
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid	Vaak	-
	Hoofdpijn	Vaak	Zelden
	Paresthesie	Vaak	Zelden
	Dysgeusie	Vaak	-
	Somnolentie	Soms*	-
	Syncope	Soms*	Niet bekend
	Beroerte, mogelijk secundair aan bovenmatige hypotensie bij patiënten met verhoogd risico (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-
	Mogelijk begin van hepatische encefalopathie in geval van leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3 en 4.4)	-	Niet bekend
Oogaandoeningen	Visuele problemen	Vaak	Niet bekend
	Myopie (zie rubriek 4.4)	-	Niet bekend
	Acuut nauwe-kamerhoekglaucoom	-	Niet bekend
	Choroïdale effusie	-	Niet bekend
	Wazig zien	-	Niet bekend
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vertigo	Vaak	Zelden
	Tinnitus	Vaak	-
Hartaandoeningen	Hartkloppingen	Soms*	-

MedDRA	Bijwerkingen	Frequentie	
		Tachycardie	Soms*
	Angina pectoris (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-
	Aritmie (inclusief bradycardie, ventriculaire tachycardie en atriale fibrillatie)	Zeer zelden	Zeer zelden
	Myocardinfarct, mogelijk secundair aan excessieve hypotensie bij patiënten met een hoog risico (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-
	Torsade de pointes (mogelijk fataal) (zie rubrieken 4.4 en 4.5)	-	Niet bekend
Bloedvataandoeningen	Hypotensie (en aan hypotensieve gerelateerde effecten) (zie rubriek 4.4)	Vaak	Zeer zelden
	Vasculitis	Soms*	-
	Overmatig blozen	Zelden*	-
	Het fenomeen van Reynaud	Niet bekend	-
Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinumaandoeningen	Hoesten (zie rubriek 4.4)	Vaak	-
	Dyspneu	Vaak	-
	Bronchospasme	Soms	-
	Eosinofiele pneumonie	Zeer zelden	-
Maagdarmsstelselaandoeningen	Buikpijn	Vaak	-
	Constipatie	Vaak	Zelden
	Diarree	Vaak	-
	Dyspepsie	Vaak	-
	Misselijkheid	Vaak	Zelden
	Braken	Vaak	Soms
	Droge mond	Soms	Zelden
	Pancreatitis	Zeer zelden	Zeer zelden
Lever- en galaandoeningen	Hepatitis (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Niet bekend
	Leverfunctie abnormaal	-	Zeer zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus	Vaak	-
	Huiduitslag	Vaak	-
	Rash maculopapulair	-	Vaak
	Urticaria (zie rubriek 4.4)	Soms	Zeer zelden
	Angio-oedeem (zie rubriek 4.4)	Soms	Zeer zelden
	Purpura	-	Soms
	Hyperhidrose	Soms	-
	Fotosensibiliteitsreactie	Soms*	Niet bekend
	Pemfigoïd	Soms*	-
	Verergering van psoriasis	Zelden*	-
	Erythema multiforme	Zeer zelden	-
	Toxische epidermale necrolyse	-	Zeer zelden
	Syndroom van Stevens-Johnson	-	Zeer zelden

MedDRA	Bijwerkingen	Frequentie	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierspasmen	Vaak	Niet bekend
	Mogelijke verslechtering van reeds bestaande 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	Erectieproblemen	Soms	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie	Vaak	-
	Pijn op de borst	Soms*	-
	Malaise	Soms*	-
	Perifeer oedeem	Soms*	-
	Pyrexie	Soms*	-
	Vermoeidheid	-	Zelden
Onderzoeken	Bloedureum verhoogd	Soms*	-
	Bloedcreatinine verhoogd	Soms*	-
	Bloedbilirubine verhoogd	Zelden	-
	Leverenzym verhoogd	Zelden	Niet bekend
	Hemoglobine verlaagd en hematocriet verlaagd (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-
	Bloedglucose verhoogd	-	Niet bekend
	Bloedurinezuur verhoogd	-	Niet bekend
	Elektrocardiogram QT-verlengd (zie rubrieken 4.4 en 4.5)	-	Niet bekend
Letsels, intoxicaties en verrichtingencomplicaties	Vallen	Soms*	-

* Frequentie berekend uit klinische studies voor bijwerkingen die zijn gedetecteerd uit spontane rapporten.

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

SPC

Perindopril tert.butylamine/Indapamide Viatris 4/1,25 mg, tabletten

RVG 103277

Versie: augustus 2024

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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9. Overdosering

Symptomen

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

Behandeling

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

Sterke bloeddrukdaling kan worden behandeld door de patiënt ruggelings met het hoofd omlaag te laten leggen. Eventueel kan een infuus met een isotone zoutoplossing worden gegeven of kan op een andere manier voor volume-expansie worden gezorgd.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: perindopril en diuretica

ATC code : C09BA04

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

Werkingsmechanisme

Met betrekking tot Perindopril tert.butylamine/Indapamide Viatris:

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

Met betrekking tot perindopril:

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

Remming van dit enzym leidt tot:

- daling van de aldosteronsecretie,
- stijging van de plasmarenineactiviteit, aangezien aldosteron geen negatieve terugkoppeling meer teweegbrengt,

SPC

Perindopril tert.butylamine/Indapamide Viatris 4/1,25 mg, tabletten

RVG 103277

Versie: augustus 2024

- vermindering van de totale perifere weerstand, een effect dat vooral optreedt in het vaatbed in spier- en nierweefsel, zonder dat zich bij chronisch gebruik water- en zoutretentie of reflextachycardie voordoen.

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

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

- door een vaatverwijdend effect op de venen, waarschijnlijk als gevolg van veranderingen in de prostaglandinestofwisseling: vermindering van de preload,
- door vermindering van de totale perifere weerstand: vermindering van de afterload.

In studies bij patiënten met hartfalen is aangetoond dat:

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

Ook de resultaten van inspanningstests verbeterden.

Met betrekking tot indapamide:

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

Farmacodynamische effecten

Met betrekking tot Perindopril tert.butylamine/Indapamide Viatris:

Ongeacht de leeftijd van de patiënt heeft het medicijn bij hypertensie een dosisafhankelijk antihypertensief effect op de diastolische en systolische arteriële bloeddruk tijdens liggen en staan. Dit antihypertensieve effect houdt na een eenmalige toediening 24 uur aan. De bloeddrukdaling wordt in minder dan één maand bereikt zonder tachyfylixie; stoppen van de behandeling leidt niet tot een reboundeffect. Tijdens klinische studies werd met gelijktijdige toediening van perindopril en indapamide een synergistisch antihypertensief effect verkregen, een effect dat beter was dan met toediening van elk der beide producten afzonderlijk.

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

In PICXEL zijn hypertensieve patiënten met LVH (gedefinieerd als linkerventrikelmassa-index (LVMI) > 120 g/m² bij mannen en > 100 g/m² bij vrouwen) gerandomiseerd naar perindopril 2 mg/indapamide 0,625 mg of naar enalapril 10 mg éénmaal daags gedurende een jaar. De dosis werd afhankelijk van de bloeddruk aangepast naar perindopril 8 mg en indapamide 2,5 mg of enalapril 40 mg éénmaal daags. Slechts 34% van de onderzochte personen bleef onder behandeling met perindopril 2 mg/indapamide 0,625 mg (versus 20% met enalapril 10 mg).

Aan het eind van de behandeling was in de totaal gerandomiseerde patiëntenpopulatie de LVMI significant meer afgenomen in de perindopril/indapamidegroep (- 10,1 g/m²) dan in de enalaprilgroep (- 1,1 g/m²). Het verschil tussen beide groepen in de verandering van LVMI was - 8,3 g/m² (95% CI (- 11,5, -5,0), p < 0.0001).

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

SPC

Perindopril tert.butylamine/Indapamide Viatrix 4/1,25 mg, tabletten

RVG 103277

Versie: augustus 2024

De geschatte gemiddelde verschillen in bloeddruk tussen de groepen in de gerandomiseerde populatie waren $-5,8$ mmHg (95% CI (- 7,9, - 3,7), $p < 0,0001$) voor de systolische bloeddruk en $-2,3$ mmHg (95% CI (- 3,6, - 0,9), $p = 0,0004$) voor de diastolische bloeddruk, ten gunste van de perindopril/indapamidegroep.

Met betrekking tot perindopril:

Perindopril is werkzaam bij alle gradaties van hypertensie: milde, matige of ernstige. Zowel in liggende houding of als men rechtop staat doet zich een daling van de systolische en diastolische arteriële bloeddruk voor. De antihypertensieve werking van een enkelvoudige dosis is maximaal na 4 tot 6 uur en houdt 24 uur aan. Na 24 uur is een groot deel van het angiotensineconverterend enzym nog geblokkeerd, ongeveer 80%. Bij patiënten die een goede respons vertonen is de bloeddruk na één maand genormaliseerd. Dit effect blijft bij voortdurende behandeling bestaan, zonder tachyfylixie.

Stoppen van de behandeling leidt niet tot een reboundeffect.

Perindopril heeft vaatverwijdende eigenschappen en herstelt de elasticiteit van de grote arterievertakkingen, corrigeert histomorfometrische veranderingen in weerstandsarteriën en vermindert de linkerventrikelhypertrofie. Eventuele toevoeging van een thiazidediureticum leidt tot een extra synergistisch effect.

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

Met betrekking tot indapamide:

Monotherapie met indapamide heeft een antihypertensief effect dat na enkelvoudige toediening 24 uur aanhoudt. Dit effect doet zich voor bij een dosis met slechts een gering diuretisch effect.

De antihypertensieve werking is evenredig aan een verbetering van de arteriële compliantie en een vermindering van de totale en arteriolaire perifere weerstand. Indapamide vermindert linkerventrikelhypertrofie.

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

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

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

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

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

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

In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

SPC

Perindopril tert.butylamine/Indapamide Viatris 4/1,25 mg, tabletten

RVG 103277

Versie: augustus 2024

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

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

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over perindopril tert-butylamine/indapamide bij kinderen.

5.2. Farmacokinetische gegevens

Met betrekking tot Perindopril tert.butylamine/Indapamide Viatris

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

Met betrekking tot perindopril:

Absorptie en biologische beschikbaarheid

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

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

Distributie

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

Lineariteit/non-lineariteit

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

Speciale populaties

Ouderen

SPC

Perindopril tert.butylamine/Indapamide Viatrix 4/1,25 mg, tabletten

RVG 103277

Versie: augustus 2024

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

Nierininsufficiëntie

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

Bij dialyse

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

Cirrose

Perindopril heeft een veranderde kinetiek bij patiënten met cirrose: de klaring van de oorspronkelijke stof via de lever is met de helft verminderd. De hoeveelheid gevormd perindoprialaat vermindert echter niet. Dosisaanpassing is daarom niet nodig (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Met betrekking tot indapamide:

Absorptie

Indapamide wordt snel en volledig geresorbeerd uit het maag-darmkanaal.

De maximale plasmaspiegel wordt bij de mens ongeveer 1 uur na orale toediening van het product bereikt.

Distributie

De plasma-eiwitbinding bedraagt 79%.

Biotransformatie en eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 14-24 uur (gemiddeld 18 uur). Na herhaalde toediening treedt geen stapeling op. Eliminatie vindt voornamelijk plaats via de urine (70% van de dosis) en de faeces (22%), in de vorm van inactieve metabolieten.

Speciale populaties

Nierininsufficiëntie

De farmacokinetische parameters blijven onveranderd bij patiënten met nierinsufficiëntie.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Deze bijwerkingen doen zich echter alleen voor met doses waarbij een zeer duidelijke veiligheidsmarge in acht genomen wordt, in vergelijking met de gebruikte therapeutische doses. Bij preklinisch onderzoek naar perindopril en indapamide apart werden geen aanwijzingen gevonden voor genotoxiciteit of carcinogeniteit. Uit onderzoek naar reproductietoxiciteit bleken er geen embryotoxische of teratogene effecten en de vruchtbaarheid werd niet aangetast.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose,

SPC

Perindopril tert.butylamine/Indapamide Viatrix 4/1,25 mg, tabletten

RVG 103277

Versie: augustus 2024

Lactosemonohydraat,

Natriumwaterstofcarbonaat,

Watervrij colloïdaal silica,

Magnesiumstearaat.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

3 jaar.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Bewaren beneden 30°C.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen (PVC/PE/PVDC/Al) van 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 of 100 tabletten in een kartonnen doos.

Blisterverpakkingen (OPA/Al/PVC/Al) van 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 of 100 tabletten in een kartonnen doos.

Niet alle verpakkingsgroottes hoeven op de markt te zijn.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Viatrix Ltd
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Ierland

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

RVG 103277

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 juli 2009

Datum van de laatste verlenging van de vergunning: 11 januari 2012

SPC

Perindopril tert.butylamine/Indapamide Viatrix 4/1,25 mg, tabletten

RVG 103277

Versie: augustus 2024

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8: 17 november 2024