

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 1.6975 mg perindopril overeenkomend met 2,5 mg perindopril arginine en 0,625 mg indapamide.

Hulpstoffen met bekend effect: bevat lecithine (soja)

Elk tablet bevat 33.325 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

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

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

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

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

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

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

Wanneer de bloeddruk onvoldoende wordt gereguleerd na één maand kan de dosis worden verdubbeld.

*Ouderen (zie rubriek 4.4)*

Behandeling dient te worden gestart met de normale dosering van één Perindopril arginine/Indapamide Viatris 2,5/0,625 mg filmomhulde tablet per dag.

*Patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.3 en 4.4)*

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

Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis (creatineklaring 30-60 ml/min), is het raadzaam om de behandeling te starten met een passende dosis van de vrije combinatie. De maximale dosis van Perindopril arginine bij deze patiënten is 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*

Perindopril arginine/Indapamide Viatris dient niet te worden gebruikt bij kinderen en adolescenten, aangezien de werkzaamheid en verdraagbaarheid van perindopril, alleen of in combinatietherapie, bij kinderen en adolescenten niet zijn vastgesteld.

#### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Het wordt aanbevolen om Perindopril arginine/Indapamide Viatris 's morgens vóór een maaltijd in te nemen.

### **4.3 Contra-indicaties**

*Met betrekking tot perindopril:*

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.4 vermelde hulpstoffen of voor andere ACE-remmers
- 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)
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met Perindopril arginine/Indapamide Viatris 2,5/0,625 mg mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie ook rubriek 4.4 en 4.5)

*Met betrekking tot indapamide:*

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

*Met betrekking tot Perindopril arginine/Indapamide Viatris:*

- Overgevoeligheid voor een van de hulpstoffen
- Patiënten die allergisch zijn voor pinda's of soja (lecithine)

- Het gelijktijdig gebruik van Perindopril arginine/Indapamide Viatris met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Vanwege het ontbreken van voldoende therapeutische ervaring dient Perindopril arginine/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

Voor deze lage dosis-combinatie Perindopril arginine/Indapamide Viatris is er geen significante reductie van bijwerkingen ten opzichte van de laagste goedgekeurde doseringen van individuele mono-componenten, behalve hypokaliëmie (zie rubriek 4.8). Een toegenomen frequentie van idiosyncratische reacties kan niet worden uitgesloten als de patiënt gelijktijdig wordt blootgesteld aan twee voor hem nieuwe anti-hypertensiva. Om het risico te minimaliseren, moet de patiënt goed worden gemonitord.

###### *Lithium*

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

###### Met betrekking tot perindopril

###### *Neutropenie/agranulocytose*

Neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie zijn gemeld bij patiënten die ACE-remmers gebruikten. **Bij patiënten met een normale nierfunctie zonder andere complicerende factoren komt neutropenie zelden voor. Perindopril moet met uiterste voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met een collageen-vasculaire ziekte, bij behandeling met immunosuppressiva, behandeling met allopurinol of procaïnamide, of bij een combinatie van deze complicerende factoren, vooral in geval van een reeds bestaande nierfunctiestoornis.** Sommige van deze patiënten ontwikkelden ernstige infecties die in een aantal gevallen niet reageerden op intensieve antibiotische behandeling. Als bij deze patiënten perindopril wordt gebruikt, wordt periodieke monitoring van de aantallen witte bloedcellen geadviseerd, en patiënten moeten worden geïnstrueerd elk teken van een infectie (bijv. keelpijn, koorts) te melden.

###### *Overgevoeligheid/angio-oedeem*

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

Angio-oedeem dat gepaard gaat met larynxoedeem, kan fataal zijn. 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 presenteerden zich met 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 zich presenteren met buikpijn.

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege een verhoogd risico op angio-oedeem. Behandeling met sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis Perindopril arginine/Indapamide Viatris 2,5/0,625 mg worden gestart. Behandeling met Perindopril arginine/Indapamide Viatris 2,5/0,625 mg mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) 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). 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 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 desensibilisatiebehandeling.

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

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

#### *Hemodialysepatiënten*

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

### *Kaliumsparende diuretica, kaliumzouten*

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

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

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1). Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

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

### *Zwangerschap en borstvoeding*

Therapie met ACE-remmers 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 rubriek 4.3 en 4.6).

Gebruik van perindopril wordt niet aanbevolen tijdens borstvoeding.

### Met betrekking tot indapamide

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

### *Fotosensibiliteit*

Bij thiaziden en aan thiazide verwante diuretica zijn gevallen van fotosensibiliteitsreacties gemeld (zie rubriek 4.8). Als er tijdens de behandeling een fotosensibiliteitsreactie optreedt, wordt aanbevolen de behandeling te staken. Als het noodzakelijk geacht wordt om het diureticum opnieuw toe te dienen, wordt aanbevolen de aan zonlicht of kunstmatige UVA-straling blootgestelde gebieden 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 hypertensieve patiënten zonder reeds bestaande duidelijke nierlaesies, bij wie functionele nierinsufficiëntie wordt geconstateerd op basis van nier- en bloedonderzoek, dient de behandeling gestaakt te worden en vervolgens mogelijk te worden hervat met een lagere dosis of met slechts één

van de componenten. Bij deze patiënten 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 zoutdepletie*

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

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 een 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 aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

Dit geneesmiddel bevat soja – zie rubriek 4.3.

#### Met betrekking tot perindopril

##### *Hoesten*

Er is melding gemaakt van een droge hoest bij het gebruik van ACE-remmers. Deze hoest wordt gekenmerkt door hardnekkigheid en door het verdwijnen ervan bij het staken van de behandeling. Als dit verschijnsel optreedt, moet rekening worden gehouden met een iatrogene etiologie. Mocht het voorschrijven van een ACE-remmer nog steeds de voorkeur genieten, kan voortzetting van de behandeling worden overwogen.

##### *Kinderen en adolescenten*

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

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

Aanzienlijke stimulatie van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem is met name waargenomen tijdens sterke water- en elektrolytdepletie (strikt natriumvrij dieet of langdurige behandeling met een diureticum), bij patiënten bij wie de bloeddruk in eerste instantie laag was, patiënten met nierarteriestenose, congestief hartfalen of cirrose met oedeem en ascites.

Blokkering van dit systeem met een ACE-remmer kan, vooral bij de eerste toediening en tijdens de eerste twee weken van de behandeling, leiden tot een plotselinge bloeddrukdaling en/of een stijging van de plasmaspiegels van creatinine, wat tekenen zijn van functioneel nierfalen. Dit kan acuut optreden, zij het zelden, en de tijd tot manifestatie varieert sterk.

In dergelijke gevallen moet de behandeling worden gestart met een lagere dosis en geleidelijk worden verhoogd.

#### *Ouderen*

Voor aanvang van de behandeling 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 plotselinge 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 chirurgie niet mogelijk is.

Als Perindopril arginine/Indapamide Viatris wordt voorgeschreven aan patiënten met bekende of vermoede nierarteriestenose, dient de behandeling met een lage dosis te worden gestart in een ziekenhuissetting en moeten nierfunctie en kaliumspiegels worden gecontroleerd, aangezien bij een aantal patiënten functioneel nierfalen optrad, dat verdween bij het staken van de behandeling.

#### *Andere risicopopulaties*

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

#### *Patiënten met diabetes*

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

#### *Etnische verschillen*

Zoals ook bij andere ACE-remmers is het bloeddrukverlagende effect van perindopril lager bij negroïde dan bij niet-negroïde patiënten, mogelijk vanwege een hogere prevalentie van een lage-reninestatus 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 potentieel.

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

#### *Aortaklep- of mitralisklepstenose/hypertrofische cardiomyopathie*

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

#### *Leverfalen*

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

#### *Serumkalium*

ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken door onderdrukking van de vrijgifte van aldosteron. Bij patiënten met een normale nierfunctie is het effect doorgaans niet significant. Hyperkaliëmie kan echter voorkomen bij patiënten met een verminderde nierfunctie en/of bij patiënten die kaliumsupplementen (waaronder zoutvervangers), kaliumsparende diuretica, trimethoprim of cotrimoxazol (ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol) of, in het bijzonder, aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers gebruiken. Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers dienen met voorzichtigheid toegepast te worden bij patiënten die ACE-remmers gebruiken, waarbij de serumkaliumspiegels en de nierfunctie gemonitord moeten worden (zie rubriek 4.5).

#### Met betrekking tot indapamide

##### *Water- en elektrolytenbalans*

###### *a) Natriumspiegels*

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

###### *b) Kaliumspiegels*

Kaliumdepletie met hypokaliëmie is een ernstig risico bij thiazidediuretica en aan thiazide verwante diuretica. Het risico op het optreden van verlaagde kaliumspiegels (< 3,4 mmol/l) dient bij sommige hoog-risicogroepen te worden voorkomen, bijvoorbeeld bij ouderen en/of personen met een slechte voedings-toestand, 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, tijdelijke 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 bijnierschilddklierfunctie 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 volledig effectief bij een normale of slechts licht verminderde nierfunctie (creatininespiegels lager dan ongeveer 25 mg/l, d.w.z. 220 micromol/l voor een volwassene).

Bij ouderen dient de waarde van de creatininespiegels aan de hand van de formule van Cockcroft te worden gecorrigeerd voor leeftijd, lichaamsgewicht en geslacht van de patiënt:

$$cl_{cr} = (140 - \text{leeftijd}) \times \text{lichaamsgewicht} / 0,814 \times \text{creatininespiegel in plasma}$$

met: leeftijd uitgedrukt in jaren  
lichaamsgewicht in kg  
plasmacreatininespiegel in micromol/l

Deze formule is geschikt voor oudere mannen en moet voor vrouwen worden gecorrigeerd door het resultaat te vermenigvuldigen met 0,85.

Hypovolemie als gevolg van vocht- en natriumverlies door het diureticum aan het begin van de behandeling, leidt tot een verminderde glomerulaire filtratie. Dit kan leiden tot een stijging van

bloedureum en -creatinine. Deze tijdelijke vorm van functionele nierinsufficiëntie heeft bij mensen met een normale nierfunctie geen nadelige gevolgen, maar een reeds bestaande nierinsufficiëntie kan erdoor verergeren.

#### *Choroïdale effusie, acute myopie en secundair nauwe-kamerhoekglaucoom*

Sulfonamide- of sulfamidederivaten 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. Onbehandeld acuut nauwe-kamerhoekglaucoom kan leiden tot permanent verlies van het gezichtsvermogen. De primaire behandeling is om zo snel mogelijk de inname van het geneesmiddel te stoppen. Directe medische of chirurgische behandelingen kunnen worden overwogen als de intra-oculaire druk niet onder controle blijft. Risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut nauwe-kamerhoekglaucoom kunnen onder meer een voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamiden of penicilline zijn.

#### **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 lithiumpiegels nog verder verhogen en het risico op lithiumtoxiciteit door ACE-remmers versterken. Het gebruik van perindopril plus indapamide in combinatie met lithium wordt niet aanbevolen, maar als de combinatie noodzakelijk blijkt, moeten de serumlithiumpiegels zorgvuldig gemonitord 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-steroïde ontstekingsremmers (inclusief acetylsalicylzuur in hoge doses)*

Wanneer ACE-remmers gelijktijdig worden toegediend met niet-steroïde 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 antihyper-tensief 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 extra bloeddrukverlagend effect.

Met betrekking tot perindopril

*Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen*

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege het verhoogde risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.3 en 4.4).

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).

*Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers*

Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met Perindopril arginine/Indapamide Viatris 2,5/0,625 mg 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 arginine/Indapamide Viatris 2,5/0,625 mg 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 arginine/Indapamide Viatris 2,5/0,625 mg 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.

*Gelijktijdig gebruik waarbij extra voorzichtigheid geboden is:*

*Antidiabetica (insuline, hypoglykemische sulfonamiden)*

Gemeld met captopril en enalapril.

- Het gebruik van ACE-remmers kan het hypoglykemische effect versterken bij diabetici die behandeld worden met insuline of met hypoglykemische sulfonamiden. Hypoglykemische

episoden ontstaan nog maar zeer zelden (verbetering van de glucosetolerantie met als gevolg daarvan een verminderde behoefte aan insuline).

*Gelijktijdig gebruik waarbij enige voorzichtigheid geboden is:*

*Allopurinol, cytostatica of immunosuppressiva, systemische corticosteroiden of procainamidfe*

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

*Anesthetica*

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

*Diuretica (thiazide- of lisdiuretica)*

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

*Goud*

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

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

### Met betrekking tot indapamide

*Gelijktijdig gebruik waarbij extra voorzichtigheid geboden is*

*Geneesmiddelen die torsade de pointes kunnen veroorzaken*

In verband met het risico op hypokaliëmie, moet indapamide voorzichtig worden toegediend bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die torsade de pointes kunnen veroorzaken, zoals klasse IA-antiarritmica (kinidine, hydrokinidine, disopyramide), klasse III-antiarritmica (amiodaron, dofetilide, ibutilide, bretylium, sotalol), bepaalde neuroleptica (chloorpromazine, cyamemazine, levomepromazine, thioridazine, trifluoperazine), benzamiden (amisulpiride, sulpiride, sultopide, tiapride), butyrofenonen (droperidol, haloperidol), andere neuroleptica (pimozide, andere middelen als bepridil, cisapride, difemanil, i.v. erytromycine, halofantrine, mizolastine, moxifloxacin, pentamidine, sparfloxacin, i.v. vincamine, methadon, astemizol, terfenadine). Preventie van lage kaliumspiegels en indien nodig correctie: monitoring van het QT-interval.

*Kaliumverlagende geneesmiddelen*

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

*Hartglycosiden*

Lage kaliumspiegels en/of hypomagnesiëmie begunstigen de toxische effecten van hartglycosiden. Kalium en/of magnesium-spiegels moeten worden gecontroleerd, ecg's gemaakt en de behandeling zonodig heroverwogen.

*Gelijktijdig gebruik waarbij enige voorzichtigheid geboden is:*

#### *Metformine*

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

#### *Jodiumhoudende contrastmedia*

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

#### *Calcium(zouten)*

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

#### *Ciclosporine*

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

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Zwangerschap

Gezien de effecten van de afzonderlijke componenten in dit combinatieproduct op zwangerschap en borstvoeding, wordt Perindopril arginine/Indapamide Viatris niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap.

Perindopril arginine/Indapamide Viatris is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap.

#### Met betrekking tot perindopril

**Het gebruik van ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Het gebruik van ACE-remmers is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie 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 omgezet worden op een andere anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de ACE-remmer therapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie.

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

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

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

#### Met betrekking tot indapamide

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

#### **Borstvoeding**

Perindopril arginine/Indapamide Viatris 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 arginine/Indapamide Viatris te staken, rekening houdend met het belang van deze behandeling voor de moeder.**

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

Indapamide wordt uitgescheiden in moedermelk. Indapamide is nauw verwant aan thiazidediuretica die tijdens de borstvoedingsperiode in verband zijn gebracht met een afname of zelfs onderdrukking van de melkproductie. Er kan overgevoeligheid voor sulfonamidederivaten, hypokaliëmie en nucleaire icterus optreden.

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

##### Gerelateerd aan perindopril, indapamide en Perindopril arginine/Indapamide Viatris

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

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

#### **4.8 Bijwerkingen**

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

De volgende bijwerkingen kunnen worden waargenomen tijdens de behandeling en worden gerangschikt volgens de onderstaande frequentie:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en onbekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens).

#### *Bloed- en lymfestelselaandoeningen*

Zeer zelden:

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

#### *Endocriene aandoeningen*

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

#### *Psychische stoornissen*

Soms: stemmings- of slaapstoornissen, depressie.

#### *Zenuwstelselaandoeningen*

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

Zeer zelden: verwardheid.

#### *Oogaandoeningen*

Vaak: stoornissen in het gezichtsvermogen

Niet bekend: choroïdale effusie

#### *Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen*

Vaak: tinnitus.

#### *Bloedvataandoeningen*

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

Zelden: overmatig blozen

#### *Hartaandoeningen*

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

#### *Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*

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

Soms: bronchospasme.

Zeer zelden: eosinofiele pneumonie, rinitis.

#### *Maagdarmstelselaandoeningen*

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

Zeer zelden: pancreatitis.

#### *Lever- en galaandoeningen*

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

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

#### *Huid- en onderhuidaandoeningen*

Vaak: huiduitslag, pruritus, maculopapulaire erupties

Soms:

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

Zelden: verergering van psoriasis

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

Gevallen van fotosensibiliteitsreacties zijn gemeld (zie rubriek 4.4).

#### *Skeletspierstelsel-, bot- en bindweefsel-aandoeningen*

Vaak: krampen.

#### *Nier- en urinewegaandoeningen*

Soms: nierinsufficiëntie.

Zelden: acuut nierfalen, anurie/oligurie.

#### *Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen*

Soms: impotentie, erectiestoornis.

#### *Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*

Vaak: asthenie.

Soms: transpireren.

#### *Onderzoeken - Voedings- en stofwisselingsstoornissen*

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

Zelden: verhoogde calciumspiegels in plasma, Hypochloremie, Hypomagnesiëmie.

#### *Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen*

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

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

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

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden



gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

## 4.9 Overdosering

### Symptomen

De meest waarschijnlijke bijwerking bij overdosering is hypotensie, soms 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/de ingenomen middelen 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 arginine/Indapamide Viatris is een combinatie van perindopril arginine zout, een remmer van het angiotensineconverterend 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 arginine/Indapamide Viatris:

Perindopril arginine/Indapamide Viatris zorgt voor een additieve synergie van de antihypertensieve effecten van de beide componenten.

#### Met betrekking tot perindopril:

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

Dit leidt tot:

- een afname van de aldosteronafgifte,
- 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 (TPR) met een preferentiële werking op het vaatbed in spieren en nieren, zonder dat dit gepaard gaat met zout- en waterretentie of reflaxtachycardie, 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 de metabolisering 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 het linker- en rechterventrikel,
- een afname van de perifere vaatweerstand,
- een toename van het hartminuutvolume en een verbetering van de hartindex,
- een toename van de lokale doorbloeding in spierweefsel.

Resultaten van inspanningstests vertoonden ook een verbetering.

#### Met betrekking tot indapamide

Indapamide is een sulfonamidederivaat met een indolring en is farmacologisch verwant aan 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 arginine/Indapamide Viatris

Ongeacht de leeftijd van de hypertensieve patiënt heeft Perindopril arginine/Indapamide Viatris 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 binnen één maand bereikt, zonder tachyfylaxie; stopzetting van de behandeling heeft geen reboundeffect. Tijdens klinische onderzoeken produceerde gelijktijdige toediening van perindopril en indapamide synergistische antihypertensieve effecten ten opzichte van toediening van de geneesmiddelen afzonderlijk.

Het effect van de lagedosis-combinatie (2,5/0,625mg) Perindopril arginine/Indapamide Viatris op cardiovasculaire ziekteverschijnselen en mortaliteit is niet bestudeerd.

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

In PICXEL werden hypertensieve patiënten met LVH (gedefinieerd als linkerventrikelmassa-index (LVMI) > 120 g/m<sup>2</sup> bij mannen en > 100 g/m<sup>2</sup> bij vrouwen) gerandomiseerd naar perindopril 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. Op geleide van bloeddrukcontrole

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Perindopril arginine/Indapamide Viatrix 2,5/0,625 mg, filmomhulde tabletten

RVG 107056

Juni 2023

werd de dosis verhoogd tot 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 proefpersonen bleef behandeld met perindopril tert-butylamine 2 mg (overeenkomend met perindopril arginine 2,5 mg)/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/m<sup>2</sup>) dan in de enalaprilgroep (-1,1 g/m<sup>2</sup>). 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 doses perindopril/indapamide dan goedgekeurd voor Perindopril arginine/Indapamide Viatrix.

Wat betreft de bloeddruk was het geschatte gemiddelde verschil tussen de groepen van 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 het hoogst na 4 tot 6 uur en houdt langer dan 24 uur aan.

Na 24 uur is een groot deel van het angiotensineconverterend 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 reboundeffect op de hypertensie.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Met betrekking tot indapamide

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

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

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

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

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Met betrekking tot Perindopril arginine/Indapamide Viatris

De gelijktijdige toediening van perindopril en indapamide heeft geen invloed op hun farmacokinetische eigenschappen in vergelijking met toediening van de 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 bedraagt 1 uur.

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

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

#### Distributie

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

#### Eliminatie

Perindoprialaat wordt uitgescheiden in urine en de terminale halfwaardetijd van de niet-gebonden fractie bedraagt ongeveer 17 uur, waarbij binnen 4 dagen steady-state wordt bereikt. De uitscheiding van perindoprialaat is bij ouderen verminderd, evenals bij patiënten met hart- of nierfalen. Doseringsaanpassing bij nierfalen is wenselijk, afhankelijk van de ernst van de functiestoornis (creatinineklaring).

De klaring van perindoprialaat 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 perindoprialaat 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 middel bereikt.

#### Distributie

De plasma-eiwitbinding bedraagt 79%.

#### Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 14 tot 24 uur (gemiddeld 18 uur). Na herhaalde toediening treedt geen accumulatie op. Uitscheiding vindt voornamelijk in de vorm van inactieve metabolieten plaats via 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 arginine/Indapamide Viatris is licht hoger dan die van zijn afzonderlijke componenten. Bij ratten lijken de renale effecten niet te worden versterkt. Bij honden leidt de combinatie echter tot gastro-intestinale toxiciteit, terwijl de toxische effecten op het moederdier bij ratten ernstiger lijken (in vergelijking met perindopril).

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

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Kern:

Silica, hydrofoob colloïdaal

Lactosemonohydraat

Magnesiumstearaat

Maltodextrine

Povidon (K 30)

Natriumzetmeelglycolaat (type A)

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

Lecithine (soja) (E322)

Polyvinylalcohol-deel gehydrolyseerd

Talk (E553b)

Titaandioxide (E171)

Xanthaangom (E415)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

Na opening van een flacon: 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-flacon bestaande uit een wit gekleurde HDPE-flacon 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 <en andere instructies>**

Geen bijzondere vereisten.

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

Viatris Ltd

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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

RVG 107056

Juni 2023

Dublin  
Ierland

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

RVG 107056

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 juni 2011

Datum van verlening van de vergunning: 26 december 2015

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

De laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1 en 7: 3 januari 2024