

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Perindopril arginine/Indapamide Viatris 10 mg/2,5 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 6,79 mg perindopril overeenkomend met 10 mg perindopril arginine en 2,5 mg indapamide.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet bevat lecithine (soja).

Elke tablet bevat 133,30 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Witte, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met de inscriptie 'PI' aan de ene kant en 'M' breukstreep '3' 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 10 mg/2,5 mg is geïndiceerd als substitutie therapie voor essentiële hypertensie voor patiënten die al onder behandeling zijn met perindopril en indapamide gelijktijdig gegeven in dezelfde dosering.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Eén Perindopril arginine/Indapamide Viatris 10 mg/2,5 mg filmomhulde tablet per dag als enkelvoudige dosis, bij voorkeur 's morgens en vóór een maaltijd.

Speciale populaties

Ouderen (zie rubriek 4.4)

Bij ouderen moet het plasma creatinine aangepast worden aan leeftijd, gewicht en geslacht. Oudere patiënten kunnen behandeld worden als de nierfunctie normaal is en nadat de bloeddrukrespons gecontroleerd is.

Patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.3 en 4.4)

Bij ernstige en matige nierfunctiestoornis (creatineklaring lager dan 60 ml/min) is behandeling gecontra-indiceerd.

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

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

In geval van ernstige leverfunctiestoornis is behandeling gecontra-indiceerd.

Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing noodzakelijk.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van Perindopril arginine/Indapamide Viatris 10 mg/2,5 mg zijn bij kinderen en adolescenten nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Perindopril arginine/Indapamide Viatris 10 mg/2,5 mg dient niet te worden gebruikt bij kinderen en adolescenten.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Met betrekking tot perindopril:

- Overgevoeligheid voor perindopril of voor andere ACE-remmers
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem (quincke-oedeem) na eerdere behandeling met een ACE-remmer (zie rubriek 4.4)
- Erfelijk/idiopathisch angio-oedeem
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6)
- Het gelijktijdig gebruik van Perindopril arginine/Indapamide Viatris 10 mg/2,5 mg met aliskiren-bevattende geneesmiddelen bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubrieken 4.5 en 5.1)
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met Perindopril arginine/Indapamide Viatris 10 mg/2,5 mg 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 voor een andere sulfonamide
- Ernstige en matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring lager dan 60 ml/min)
- Hepatische encefalopathie
- Ernstige leverfunctiestoornis
- Hypokaliëmie

Met betrekking tot Perindopril arginine/Indapamide Viatris 10 mg/2,5 mg:

- Overgevoeligheid voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Patiënten die allergisch zijn voor soja (lecithine)

Vanwege het ontbreken van voldoende therapeutische ervaring dient Perindopril arginine/Indapamide Viatris 10 mg/2,5 mg niet te worden gebruikt bij:

- dialysepatiënten
- patiënten met onbehandeld gedecompenseerd hartfalen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere waarschuwingen

Vaak voorkomend bij perindopril en indapamide

Lithium

De combinatie van lithium en perindopril plus 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 het RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

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

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

Kaliumsparende geneesmiddelen, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers

De combinatie van perindopril en kaliumsparende geneesmiddelen, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers wordt gewoonlijk niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Neutropenie/agranulocytose/thrombocytopenie/anemie

Neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie zijn gemeld bij patiënten die ACE-remmers gebruikten. Bij patiënten met een normale nierfunctie zonder andere complicerende factoren komt neutropenie zelden voor. Perindopril moet met uiterste voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met een collageen-vasculaire ziekte, bij behandeling met immunosuppressiva, behandeling met allopurinol of procaïnamide, of bij een combinatie van deze complicerende factoren, vooral in geval van een reeds bestaande nierfunctiestoornis. Sommige van deze patiënten ontwikkelden ernstige infecties die in een aantal gevallen niet reageerden op intensieve antibiotische behandeling. Als bij deze patiënten perindopril wordt gebruikt, wordt periodieke monitoring van de aantallen witte bloedcellen geadviseerd, en patiënten moeten worden geïnstrueerd elk teken van een infectie (bijv. keelpijn, koorts) te melden (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Renovasculaire hypertensie

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

Overgevoeligheid/angio-oedeem

Bij patiënten die werden behandeld met angiotensineconverterendenzymremmers (ACE-remmers), met inbegrip van perindopril, is in zeldzame gevallen angio-oedeem van gezicht, extremiteiten, lippen, tong, glottis en/of strottenhoofd gemeld (zie rubriek 4.8). 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 perindopril 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 van de perindopril-behandeling worden gestart. Een behandeling met perindopril 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 neprilysineremmers (bijv. racecadotril), mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en gliptines (bijv. linagliptine, saxagliptine, sitagliptine 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) en gliptines (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, 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 immuuntherapie 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.

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 rubriek 4.3 en 4.6).

Met betrekking tot indapamide

Hepatische encefalopathie

Wanneer de leverfunctie verstoord is, kunnen thiazidediuretica en aan thiazide verwante diuretica, met name in geval van verstoorde elektrolytenbalans, hepatische encefalopathie veroorzaken, die zich verder kan ontwikkelen tot hepatisch coma. Indien dit zich voordoet, moet toediening van het diureticum onmiddellijk worden gestaakt.

Fotosensibiliteit

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

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.

Pediatrische patiënten

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 plotseling optredende hypotensie te vermijden.

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.

Behandeling met Perindopril arginine/Indapamide Viatris 10 mg/2,5 mg filmomhulde tabletten worden is niet geschikt voor patiënten met bekende of vermoede nierarteriestenose, omdat de behandeling moet worden gestart in een ziekenhuissetting en in een lagere dosering dan 10 mg/2,5 mg.

Hartfalen/ernstige hartinsufficiëntie

Bij patiënten met ernstig hartfalen (graad IV) is Perindopril arginine/Indapamide Viatris 10 mg/2,5 mg niet geschikt en 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

Bij patiënten met insuline-afhankelijke diabetes mellitus (spontane neiging tot verhoogde kaliumspiegels), is de behandeling met Perindopril arginine/Indapamide Viatris 10 mg/2,5 mg niet geschikt. Behandeling moet namelijk onder medisch toezicht met een verlaagde aanvangsdosis worden ingesteld. De bloedglucosewaarden moeten nauwlettend worden gecontroleerd bij patiënten met diabetes die eerder werden behandeld met orale antidiabetica of insuline, met name gedurende de eerste maand van de behandeling met een ACE-remmer (zie rubriek 4.5).

Etnische verschillen

Zoals ook bij andere ACE-remmers is perindopril minder effectief in het verlagen van de bloeddruk 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).

Hyperkaliëmie

Bij sommige patiënten die met ACE-remmers behandeld werden, inclusief perindopril, is een verhoogd serumkalium 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. Risicofactoren voor op het krijgen van hyperkaliëmie zijn o.a. verslechtering van de nierfunctie, leeftijd (> 70 jaar), diabetes mellitus, tussentijdse events, met name dehydratatie, acute cardiale decompensatie, metabolische acidose, gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, eplerenon, triamteren, amiloride) kaliumsupplementen of kaliumhoudende zoutvervangers, of bij patiënten die andere medicijnen gebruiken die in verband worden gebracht met een verhoogd serumkalium (bijv. heparines, co-trimoxazol ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol, andere ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten, acetylsalicylzuur ≥ 3 g/dag, COX-2-remmers en niet-selectieve NSAIDs en immunosuppressiva zoals ciclosporine of tacrolimus, trimethoprim) en in het bijzonder aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers. Het gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica of kaliumhoudende zoutvervangers, in het bijzonder bij patiënten met een verslechterde nierfunctie, kan leiden tot een aanzienlijke verhoging van het kalium in het bloed. Hyperkaliëmie kan ernstige, soms dodelijke aritmieën veroorzaken. 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. 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 elektrolytenbalans

Natriumspiegels

Deze moeten worden bepaald voordat met de behandeling wordt gestart en vervolgens met regelmatige intervallen. Verlaging van de natriumspiegels kan in eerste instantie asymptomatisch verlopen; daarom is regelmatig onderzoek noodzakelijk. Ouderen en cirrotische patiënten dienen frequenter te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.8 en 4.9). Alle diuretica kunnen hyponatriëmie veroorzaken, soms met zeer ernstige gevolgen.

Hyponatriëmie met hypovolemie kan uitdroging en orthostatische hypotensie veroorzaken. Gelijktijdig verlies van chloride-ionen kan leiden tot secundaire compenserende metabole alkalose; de incidentie en mate van dit effect zijn gering.

Kaliumspiegels

Kaliumdepletie met hypokaliëmie is een ernstig risico bij thiazidediuretica en aan thiazide verwante diuretica. Hypokaliëmie kan spierstoornissen veroorzaken. Er zijn gevallen van rhabdomyolyse gemeld, met name in verband met ernstige hypokaliëmie. Het risico op het 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.

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 bij schildklierfunctie 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

Sulfonamiden 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. 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. Het gebruik van perindopril plus indapamide in combinatie met lithium wordt niet aanbevolen, maar als de combinatie noodzakelijk blijkt, moeten de serumlithiumspiegels zorgvuldig gemonitord worden (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik waarbij extra voorzichtigheid geboden is:

Baclofen

Versterking van het antihypertensieve effect. Monitor de bloeddruk en pas indien nodig de dosis van het antihypertensivum aan.

Niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAIDs) (inclusief acetylsalicylzuur ≥ 3 g/dag):

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 antihypertensief effect en verhoogd risico op orthostatische 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 en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege het verhoogde risico op angio-oedeem (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 en racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en gliptinen (bijv. linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) kan een verhoogd risico geven op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die hyperkaliëmie veroorzaken

Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met Perindopril arginine/Indapamide Viatris 10 mg/2,5 mg worden behandeld. Sommige geneesmiddelen of therapeutische klassen kunnen het optreden van hyperkaliëmie verhogen: aliskiren, kaliumzouten, kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamteren of amiloride), ACE-remmers, angiotensine-II receptor antagonisten, NSAIDs, heparines, immunosuppressiva zoals ciclosporine of tacrolimus, trimethoprim en co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), omdat bekend is dat trimethoprim een kaliumsparende diureticum is zoals amiloride. De combinatie van deze geneesmiddelen verhoogt het risico op hyperkaliëmie. Daarom wordt een combinatie van Perindopril arginine/Indapamide Viatris 10 mg/2,5 mg en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is, moeten deze middelen met voorzichtigheid gebruikt worden, met regelmatige controle van de serumkaliumspiegel.

Gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

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

Extracorporale behandelingen: Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken, zoals dialyse of hemofiltratie met bepaalde hogefluxmembranen (bijv. polyacrylonitrilmembranen) en afereze van lagedichtheidlipoproteïne met dextraansulfaat wegens verhoogd risico van ernstige anafylactoïde reacties (zie rubriek 4.3). Als een dergelijke behandeling noodzakelijk is, moet het gebruik van een ander type dialysemembraan of een andere klasse van antihypertensiva worden overwogen.

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

- **Aliskiren:** bij patiënten zonder diabetes of nierinsufficiëntie, risico op hyperkaliëmie, vermindering van de nierfunctie en toename van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit (zie rubriek 4.4).
- **Gelijktijdige behandeling met een ACE-remmer en angiotensinereceptorblokker:** Er is in de literatuur beschreven dat gelijktijdige behandeling met een ACE-remmer en een angiotensinereceptorblokker bij patiënten met bewezen atherosclerotische ziekte, hartfalen of met diabetes met eindorgaanschade, verband houdt met een hogere frequentie van hypotensie, syncope, hyperkaliëmie en vermindering van de nierfunctie (inclusief acuut nierfalen), vergeleken met gebruik van een enkelvoudig middel dat op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem werkt. Dubbele blokkade (bijv. door het combineren van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist) dient beperkt te worden tot individueel omschreven gevallen met nauwgezette controle van de nierfunctie, kaliumspiegel en bloeddruk (zie rubriek 4.4).
- **Estramustine:** Risico op toegenomen bijwerkingen zoals angioneurotisch oedeem (angio-oedeem).

Kaliumsparende diuretica (bijv. triamteren, amiloride), kalium(zouten): Hyperkaliëmie (mogelijk dodelijk), met name in combinatie met nierinsufficiëntie (additieve hyperkaliëmische effecten). De combinatie van perindopril met de bovengenoemde geneesmiddelen wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Indien gelijktijdig gebruik echter geïndiceerd is, is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van deze geneesmiddelen en dient het serumkalium frequent te worden gecontroleerd. Voor gebruik van spironolacton bij hartfalen, zie de rubriek “Gelijktijdig gebruik waarbij extra voorzichtigheid geboden is”.

Gelijktijdig gebruik waarbij extra voorzichtigheid geboden is:

Antidiabetica (insuline, orale hypoglykemische middelen)

- Uit epidemiologische studies is gebleken dat de gelijktijdige toediening van ACE-remmers en antidiabetica (insulines, orale hypoglykemische middelen) een sterker bloedglucoseverlagend effect kan hebben, met een risico op hypoglykemie. Dit verschijnsel leek vooral op te treden tijdens de eerste weken van een gecombineerde behandeling en bij patiënten met nierinsufficiëntie.
- **Niet-kaliumsparende diuretica**
Patiënten die diuretica innemen, vooral patiënten met een volume- en/of zouttekort, kunnen een buitensporige daling van de bloeddruk ondervinden nadat een behandeling met een ACE-remmer werd gestart. De kans op hypotensieve effecten kan worden verminderd door het diureticum stop te zetten, het volume of de zoutinname te verhogen voorafgaand aan de start van de behandeling met lage en progressieve doses perindopril. Bij arteriële hypertensie, wanneer een voorafgaande diuretische behandeling een zout-/volumedepletie kan hebben veroorzaakt, dient ofwel het diureticum te worden stopgezet voordat de ACE-remmer wordt gestart, waarna een niet-kaliumsparend diureticum kan worden hervat, ofwel dient de ACE-remmer te worden gestart in een lage dosering die progressief wordt verhoogd. Bij congestief hartfalen dat behandeld wordt met diuretica dient de ACE-remmer te worden gestart in een zeer lage dosering, mogelijk na

verlaging van de dosering van het betreffende niet-kaliumsparende diureticum. In alle gevallen dient de nierfunctie (creatininespiegels) te worden gecontroleerd gedurende de eerste weken van de behandeling met de ACE-remmer.

- **Kaliumsparende diuretica (eplerenon, spironolacton)**
Met eplerenon of spironolacton in doses van 12,5 mg tot 50 mg per dag en met lage doses ACE-remmers: Bij de behandeling van hartfalen klasse II-IV (NYHA) met een ejectiefractie < 40%, en eerder behandeld met ACE-remmers en lisdiuretica, risico op hyperkaliëmie, mogelijk met dodelijke afloop, vooral indien de aanbevelingen voor het voorschrijven van deze combinatie niet in acht worden genomen. Voordat de combinatie wordt gestart, dient op afwezigheid van hyperkaliëmie en nierinsufficiëntie te worden gecontroleerd. Gedurende de eerste maand van de behandeling wordt nauwgezette monitoring van de kalium- en creatininespiegel aanbevolen, aanvankelijk eenmaal per week gedurende de eerste maand en vervolgens maandelijks.

Gelijktijdig gebruik waarbij enige voorzichtigheid geboden is:

- **Antihypertensiva en vasodilatoren:** Het gelijktijdige gebruik van deze middelen kan het hypotensieve effect van perindopril verhogen. Gelijktijdig gebruik met nitroglycerine en andere nitraten of andere vasodilatoren kan de bloeddruk verder doen dalen.
- **Allopurinol, cytostatica of immunosuppressiva, systemische corticosteroïden of procaïnamidfe:** Gelijktijdige toediening met ACE-remmers kan leiden tot een verhoogd risico op leukopenie.
- **Anesthetica:** ACE-remmers kunnen de bloeddrukverlagende effecten van bepaalde anesthetica versterken.
- **Sympathicomimetica:** Sympathicomimetica kunnen de antihypertensieve effecten van ACE-remmers verminderen.
- **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.

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 antipsychotica, fenothiazinen (bijv. chloorpromazine, cyamemazine, levomepromazine, thioridazine, trifluoperazine), benzamiden (bijv. amisulpiride, sulpiride, sultopride, tiapride), butyrofenonen (droperidol, haloperidol), andere antipsychotica (bijv. pimozide), andere middelen (bijv. 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.

- **Digitalispreparaten:** hypokaliëmie en/of hypomagnesiëmie begunstigen de toxische effecten van digitalis. Het wordt aanbevolen om het plasmakalium, magnesium en ECG te monitoren en, indien nodig, de behandeling aan te passen.
- **Allopurinol** Gelijktijdige behandeling met indapamide kan de incidentie van overgevoelgeheidsreacties op allopurinol verhogen.

Gelijktijdig gebruik waarbij enige voorzichtigheid geboden is:

- **Kaliumsparende diuretica (amiloride, spironolacton, triamteren):** Hoewel combinatietherapie bij sommige patiënten nuttig is, kan er nog altijd hypokaliëmie of hyperkaliëmie (met name bij patiënten met nierfalen of diabetes) optreden. De plasmakaliumspiegel en het ECG dienen gecontroleerd te worden en indien nodig dient de behandeling herzien te worden.
- **Metformine:** Melkzuuracidose door metformine als gevolg van mogelijk functioneel nierfalen gerelateerd aan gebruik van diuretica en vooral van lisdiuretica. Gebruik geen metformine wanneer de plasma-creatininewaarden hoger zijn dan 15 mg/l (135 micromol/l) bij mannen en 12 mg/l (110 micromol/l) bij vrouwen.
- **Jodiumhoudende contrastmedia:** In gevallen van dehydratie door gebruik van diuretica is er een verhoogd risico op acuut nierfalen, vooral bij toepassing van hoge doses jodiumhoudende contrastmedia. De patiënt moet worden gerehydrateerd voordat het jodiumhoudende middel wordt toegediend.
- **Calcium(zouten):** Risico op verhoogde calciumspiegels als gevolg van een verminderde uitscheiding van calcium in de urine.
- **Ciclosporine, tacrolimus:** Risico op verhoogde creatininespiegels zonder verandering van de ciclosporineconcentratie in de circulatie, zelfs zonder water- en zoutdepletie.
- **Corticosteroïden, tetracosactide (systemische route):** Vermindering van het antihypertensieve effect (zout- en waterretentie vanwege corticosteroïden)

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Gezien de effecten van de afzonderlijke componenten in dit combinatieproduct op zwangerschap en borstvoeding, wordt Perindopril arginine/Indapamide Viatris 10 mg/2,5 mg niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap.

Perindopril arginine/Indapamide Viatris 10 mg/2,5 mg is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap.

Perindopril arginine/Indapamide Viatris 10 mg/2,5 mg wordt niet aanbevolen tijdens borstvoeding. Er dient daarom te worden besloten of men stopt met de borstvoeding of dat het gebruik van Perindopril arginine/Indapamide Viatris wordt gestopt, waarbij rekening gehouden dient te worden met het belang van deze therapie voor de moeder.

Zwangerschap

Met betrekking tot perindopril

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

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar de kans op teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename in het risico kan echter niet worden uitgesloten. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten 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, oligohydramnïe, 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

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

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

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

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

Borstvoeding

Perindopril arginine/Indapamide Viatris 10 mg/2,5 mg wordt niet aanbevolen tijdens de periode van borstvoeding.

Met betrekking tot perindopril

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

Met betrekking tot indapamide

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van indapamide of metabolieten daarvan in de moedermelk van de mens. Er kan overgevoeligheid voor sulfonamidederivaten en hypokaliëmie optreden. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Indapamide is nauw verwant aan thiazidediuretica die tijdens de borstvoedingsperiode in verband zijn gebracht met een afname of zelfs onderdrukking van de melkproductie.

Indapamide wordt niet aanbevolen tijdens de periode van het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Voor zowel perindopril als indapamide

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

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

De beide werkzame stoffen, afzonderlijk of gecombineerd in Perindopril arginine/Indapamide Viatris 10 mg/2,5 mg, hebben geen invloed op de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen. Echter, bij sommige patiënten kunnen individuele, aan lage bloeddruk gerelateerde reacties optreden, met name aan het begin van de behandeling of in combinatie met andere antihypertensieve medicatie.

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De toediening van perindopril remt het renine-angiotensine-aldosteronsysteem en vermindert doorgaans het kaliumverlies door indapamide. Zes procent van de patiënten die met Perindopril arginine/Indapamide Viatris 10/2,5 mg worden behandeld, krijgt hypokaliëmie (kaliumspiegel < 3,4 mmol/l).

De vaakst gemelde bijwerkingen die zijn waargenomen zijn:

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

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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 niet bekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens).

MedDRA systeem orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie	
		Perindopril	Indapamide
Infecties en parasitaire aandoeningen	Rinitis	Zeer zelden	
Endocriene aandoeningen	Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)	Zelden	-
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Eosinofilie	Soms*	-
	Agranulocytose (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Zeer zelden
	Aplastische anemie	-	Zeer zelden
	Pancytopenie	Zeer zelden	-
	Leukopenie	Zeer zelden	Zeer zelden
	Neutropenie (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-
	Hemolytische anemie	Zeer zelden	Zeer zelden
	Trombocytopenie (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Zeer zelden
Immuunsysteem-aandoeningen	Overgevoelighedsreacties (voornamelijk dermatologisch, bij personen met aanleg voor allergische en astmatische reacties)	-	Vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie	-	Vaak
	Hypoglykemie (zie rubrieken 4.4 en 4.5)	Soms*	-
	Hyperkaliëmie, omkeerbaar bij stopzetting (zie rubriek 4.4)	Soms*	-
	Hyponatriëmie (zie rubriek 4.4)	Soms*	Soms

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Perindopril arginine/Indapamide Viatris 10/2,5 mg, filmomhulde tabletten

RVG 134142

Mei 2026

	Hypochloremie	-	Zelden
	Hypomagnesiëmie	-	Zelden
	Hypercalciëmie	-	Zeer zelden
Psychische stoornissen	Veranderde stemming	Soms	-
	Depressie	Soms*	-
	Slaapstoornis	Soms	-
	Verwardheid	Zeer zelden	-
Zenuwstelsel-aandoeningen	Duizeligheid	Vaak	-
	Hoofdpijn	Vaak	Zelden
	Paresthesie	Vaak	Zelden
	Dysgeusie	Vaak	-
	Slaperigheid	Soms*	-
	Syncope	Soms*	Niet bekend
	Beroerte, mogelijk secundair aan overmatige hypotensie bij patiënten met verhoogd risico (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-
	Kans op optreden van hepatische encefalopathie in geval van leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3 en 4.4)	-	Niet bekend
Oogaandoeningen	Stoornis in het gezichtsvermogen	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*	-
	Tachycardie	Soms*	-
	Angina pectoris (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-
	Aritmie (inclusief bradycardie, ventriculaire tachycardie, atriumfibrillatie)	Zeer zelden	Zeer zelden
	Myocardinfarct mogelijk secundair aan overmatige hypotensie bij patiënten met verhoogd risico (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-
	Torsade de pointes (mogelijk dodelijk) (zie rubrieken 4.4 en 4.5)	-	Niet bekend
Bloedvataandoeningen	Hypotensie (en effecten verband houdend met hypotensie) (zie rubriek 4.4)	Vaak	Zeer zelden
	Vasculitis	Soms*	-
	Overmatig blozen	Zelden*	-
	Fenomeen van Raynaud	Niet bekend	-
Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Hoesten (zie rubriek 4.4)	Vaak	-
	Dyspneu	Vaak	-
	Bronchospasme	Soms	-
	Eosinofiele pneumonie	Zeer zelden	-
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Buikpijn	Vaak	-
	Constipatie	Vaak	Zelden
	Diarree	Vaak	-
	Dyspepsie	Vaak	-
	Misselijkheid	Vaak	Zelden
	Braken	Vaak	Soms
	Droge mond	Soms	Zelden
	Pancreatitis	Zeer zelden	Zeer zelden
Lever- en galaandoeningen	Hepatitis, (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Niet bekend
	Abnormale leverfunctie	-	Zeer zelden

Huid- en onderhuid-aandoeningen	Pruritus	Vaak	-
	Huiduitslag	Vaak	-
	Maculopapulaire huiduitslag	-	Vaak
	Urticaria (zie rubriek 4.4)	Soms	Zeer zelden
	Angio-oedeem (zie rubriek 4.4)	Soms	Zeer zelden
	Purpura	-	Soms
	Hyperhidrosis	Soms	-
	Fotosensitiviteitsreactie	Soms*	Niet bekend
	Pemfigoïd	Soms*	-
	Verergering van psoriasis	Zelden*	-
	Erythema multiforme	Zeer zelden	-
	Toxische epidermale necrolyse	-	Zeer zelden
	Syndroom van Stevens-Johnson	-	Zeer zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoening en	Spierspasmen	Vaak	Niet bekend
	Mogelijke verslechtering van reeds bestaande acute verspreide lupus erythematosus	-	Niet bekend
	Artralgie	Soms*	-
	Myalgie	Soms*	Niet bekend
	Spierzwakte		Niet bekend
	Rabdomyolyse		Niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen	Renale insufficiëntie	Soms	Zeer zelden
	Anurie/oligurie	Zelden*	-
	Acuut nierfalen	Zelden	-
Voortplantings-stelsel en borst-aandoeningen	Erectiele disfunctie	Soms	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Asthenie	Vaak	-
	Pijn op de borst	Soms*	-
	Malaise	Soms*	-
	Perifeer oedeem	Soms*	-
	Pyrexie	Soms*	-
	Vermoeidheid	-	Zelden
Onderzoeken	Verhoogd bloedureum	Soms*	-
	Verhoogd bloedcreatinine	Soms*	-
	Verhoogd bloedbilirubine	Zelden	-
	Leverenzym verhoogd	Zelden	Niet bekend
	Hemoglobine nam af en de hematocriet daalde (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-
	Bloedglucose verhoogd	-	Niet bekend
	Bloed urinezuur nam toe	-	Niet bekend
	Elektrocardiogram QT verlengd (zie rubrieken 4.4 en 4.5)	-	Niet bekend
Letsels, intoxicaties en verrichtings-complicaties	Vallen	Soms*	-

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

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

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

Perindoprilat, 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 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:

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 reflxtachycardie, 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 perindoprilaat, 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.

Farmacodynamische effecten

Met betrekking tot Perindopril arginine/Indapamide 10 mg/2,5 mg

Ongeacht de leeftijd van de hypertensieve patiënt heeft Perindopril arginine/Indapamide een dosisafhankelijk antihypertensief effect op de diastolische en systolische arteriële bloeddruk in liggende of staande houding.

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/m² bij mannen en > 100 g/m² bij vrouwen) gerandomiseerd naar perindopril tert-butylamine 2 mg (overeenkomend met 2,5 mg perindopril arginine)/indapamide 0,625 mg of naar enalapril 10 mg éénmaal daags gedurende één jaar behandeling. Op geleide van bloeddrukcontrole 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/m²) dan in de enalaprilgroep (-1,1 g/m²). Het verschil tussen de beide groepen in LVMI-verandering bedroeg -8,3 (95% CI (-11,5, -5), p < 0,0001).

Een beter effect op de LVMI werd bereikt met perindopril 8 mg (overeenkomend met 10 mg perindopril arginine)/indapamide 2,5 mg dosis.

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 tachyfylaxie.

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.

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.

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Met betrekking tot Perindopril arginine/Indapamide 10/2,5 mg

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 en biobeschikbaarheid

Na orale toediening vindt de absorptie snel plaats en wordt de piekconcentratie binnen 1 uur bereikt.

De plasmahalfwaardetijd van perindopril bedraagt 1 uur.

Aangezien inname van voedsel de omzetting in perindoprilaat 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 perindoprilaat. De eiwitbinding van perindoprilaat aan plasma-eiwitten bedraagt 20%, voornamelijk aan het angiotensineconverterend enzym, maar is afhankelijk van de concentratie.

Biotransformatie

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

Eliminatie

Perindoprilaat 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.

Lineariteit/non-lineariteit

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

Speciale populaties

Ouderen

De eliminatie van perindoprilaat is verminderd bij ouderen, evenals bij patiënten met hart- of nierfalen.

Nierinsufficiëntie

Dosisaanpassing bij nierinsufficiëntie is wenselijk, afhankelijk van de mate van insufficiëntie (creatinineklaring).

In geval van dialyse

De klaring van perindoprilaat bij dialyse is 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 perindoprilaat vermindert echter niet. Dosisaanpassing is daarom niet nodig (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

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%.

Biotransformatie en 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%).

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie:

Bij patiënten met nierfalen is de farmacokinetiek onveranderd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De toxiciteit van Perindopril arginine/Indapamide 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. Bij ratten leidt het tot toxische effecten bij het moederdier zonder teratogeen effect.

Deze bijwerkingen doen zich echter alleen voor bij doses waarbij er sprake is van een zeer ruime veiligheidsmarge, in vergelijking met de gebruikte therapeutische doses.

Met betrekking tot perindopril

Bij chronische orale toxiciteitsonderzoeken (ratten en apen) is de nier het targetorgaan, met reversibele schade.

Er is geen mutageniteit waargenomen bij de in-vitro- en in-vivo-onderzoeken.

Onderzoeken op het gebied van reproductietoxiciteit (ratten, muizen, konijnen en apen) vertoonden geen teken van embryotoxiciteit of teratogeniteit. Echter, ACE-remmers, als klasse, hebben aangetoond bijwerkingen teweeg te brengen bij late foetale ontwikkelingen, resulterend in foetale dood en congenitale effecten bij knaagdieren en konijnen: nierlaesies en een verhoging van peri- en postnatale mortaliteit zijn geobserveerd. Noch bij mannelijke, noch bij vrouwelijke ratten was de vruchtbaarheid verminderd. Er is geen carcinogeniciteit waargenomen tijdens lange-termijn-onderzoeken bij ratten en muizen.

Met betrekking tot indapamide

De hoogste dosis oraal toegediend aan verschillende diersoorten (40 tot 8000 maal de therapeutische dosis) vertoonden een verergering van de diuretische eigenschappen van indapamide. De belangrijkste symptomen van vergiftiging tijdens acute-toxiciteits-onderzoeken met intraveneus of intraperitonaal toegediend indapamide waren gerelateerd aan de farmacologische werking van indapamide, d.w.z. bradypnoea en perifere vasodilatatie.

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

Indapamide is negatief getest met betrekking tot mutagene en carcinogene eigenschappen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern:

Lactosemonohydraat

Maltodextrine

Silica, hydrofoob colloïdaal

Povidon (K 30)

Magnesiumstearaat

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.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Blisters met droogmiddel

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Blisters zonder droogmiddel en flesverpakkingen

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE-fles bestaande uit een wit gekleurde HDPE-fles met een witte, ondoorzichtige polypropyleen (PP) schroefdop en met droogmiddel. Verpakkingsgrootte van 30, 60 en 90 (3 flessen van 30) filmomhulde tabletten.

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

Koudgevormde blisterverpakking bestaande uit (polyamide/aluminium/PVC) / aluminium. Verpakkingsgrootte van 10, 14, 30, 60 en 90 filmomhulde tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Viatris Ltd
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Ierland

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

RVG 134142

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 juli 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST