

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Comaranil 4 mg/1,25 mg tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof met bekend effect: lactose

Elke tablet bevat 67,48 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Langwerpige, witte, enigszins biconvexe tabletten met afgeschuinde randen.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie. Comaranil 4 mg/1,25 mg tabletten is geïndiceerd als de bloeddruk niet goed te reguleren is met perindopril alleen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

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

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

*Ouderen (zie rubriek 4.4)*

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

*Nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4)*

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

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

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

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

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

*Leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2)*

Bij een ernstige leverfunctiestoornis is de behandeling gecontra-indiceerd.

Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing vereist.

*Pediatische patiënten*

De werkzaamheid en veiligheid van perindopril/indapamide is bij de pediatische populatie niet vastgesteld. Comaranil 4 mg/1,25 mg dient niet te worden gebruikt bij kinderen en jongvolwassenen.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

### 4.3 Contra-indicaties

***Met betrekking tot perindopril:***

- Overgevoeligheid voor perindopril of andere ACE-remmers;
- Een voorgeschiedenis van angio-oedeem (Quincke-oedeem) na eerdere behandeling met een ACE-remmer (zie rubriek 4.4);
- Erfelijk/idiopatisch angio-oedeem;
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6);
- Het gelijktijdig gebruik van Comaranil 4 mg/1,25 mg 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);
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met Comaranil 4 mg/1,25 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);
- Significante bilaterale stenose van de nierslagader of stenose van de ader tot een enkele functionerende nier (zie rubriek 4.4).

***Met betrekking tot indapamide:***

- Overgevoeligheid voor indapamide of andere sulfonamiden;
- Ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 30 ml/min);
- Hepatische encefalopathie;
- Ernstige leverfunctiestoornissen;
- Hypokaliëmie.

***Met betrekking tot Comaranil 4 mg/1,25 mg:***

- Overgevoeligheid voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Omdat er onvoldoende therapeutische ervaring is, dient Comaranil 4 mg/1,25 mg niet te worden gebruikt bij:

- Dialysepatiënten;
- Patiënten met onbehandeld gedecompenseerd hartfalen.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### Bijzondere waarschuwingen

*Lithium*

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

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

### ***Met betrekking tot perindopril***

#### *Neutropenie/agranulocytose/ trombocytopenie / anemie*

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

#### *Renovasculaire hypertensie*

Er is een verhoogd risico op hypotensie en nierinsufficiëntie wanneer patiënten met bilaterale nierarteriestenose of stenose van de arterie tot een enkele functionerende nier worden behandeld met ACE-remmers (zie rubriek 4.3). Behandeling met diuretica kan een bijdragende factor zijn. Verlies van de nierfunctie kan optreden bij slechts kleine veranderingen in serumcreatinine, zelfs bij patiënten met unilaterale nierarteriestenose.

#### *Hypersensitiviteit/angio-oedeem*

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

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

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

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

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

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege een verhoogd risico op angio-oedeem. Behandeling met sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

de laatste dosis Comaranil 4 mg/1,25 mg worden gestart. Behandeling met Comaranil 4 mg/1,25 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 NEP-remmers (bijv. racecadotril), mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en gliptins (bijv. linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) kan leiden tot een verhoogd risico op angio-oedeem (bijv. zwelling van de luchtwegen of tong, met of zonder ademhalingsstoornis) (zie rubriek 4.5). Voorzichtigheid is geboden bij het starten met racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en gliptins (bijv. linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) bij een patiënt die al een ACE-remmer gebruikt.

#### *Anafylactische reacties tijdens desensitisatie*

Er zijn geïsoleerde meldingen van patiënten die bij gebruik van ACE-remmers en een gelijktijdige desensitisatiebehandeling met Hymenopteragif (bijen, wespen) aanhoudende levensbedreigende anafylactische reacties doormaakten. ACE-remmers dienen met voorzichtigheid gebruikt te worden bij allergische patiënten die een desensitisatiebehandeling ondergaan. ACE-remmers dienen vermeden te worden bij patiënten die immunotherapie met antigif ondergaan. Deze reacties kunnen voorkomen worden door tijdelijke stopzetting, minstens 24 uur van te voren, van de ACE-remmerbehandeling bij patiënten die zowel ACE-remmerbehandeling als desensitisatiebehandeling nodig hebben.

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

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

#### *Hemodialysepatiënten*

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

#### *Primair aldosteronisme*

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

#### *Kaliumsparende diuretica, medicijnen, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers:*

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

#### *Zwangerschap:*

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

#### *Met betrekking tot indapamide*

#### *Hepatische encefalopathie*

Wanneer de leverfunctie is aangetast, kunnen thiazidediuretica en thiazidegerelateerde diuretica hepatische encefalopathie veroorzaken, met name in het geval van een verstoorde elektrolytenbalans,

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

die kan evolueren tot hepatisch coma. Als dit gebeurt, moet de toediening van het diureticum onmiddellijk worden stopgezet.

#### *Fotosensibiliteit*

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

### **Voorzorgen bij gebruik**

#### ***Vaak voorkomend bij perindopril en indapamide***

##### *Nierfunctiestoornis*

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

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

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

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

##### *Hypotensie en water- en zoutdepletie*

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

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

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

##### *Kaliumspiegels*

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

##### *Hulpstoffen*

Comaranil 4 mg/1,25 mg bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

#### ***Met betrekking tot perindopril***

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

### *Hoest*

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

### *Pediatrische patiënten*

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

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

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

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

### *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 gecombineerd 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.

### *Ouderen*

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

### *Atherosclerose*

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

### *Renovasculaire hypertensie*

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

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

nadat de behandeling was gestaakt.

#### *Hartfalen / ernstige hartinsufficiëntie*

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

#### *Diabetespatiënten*

Bij patiënten met insulineafhankelijke diabetes mellitus (spontane neiging tot verhoogde kaliumspiegels) de behandeling dient te worden gestart onder medisch toezicht met een lagere aanvangsdosis.

De bloedglucosespiegel moet goed in de gaten gehouden worden bij diabetespatiënten die eerder behandeld zijn met orale antidiabetica of insuline met name gedurende de eerste maand van de behandeling met een ACE-remmer (zie rubriek 4.5).

#### *Etnische verschillen*

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

#### *Chirurgische ingrepen/anesthesie*

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

#### *Aortastenose of mitralisstenose/hypertrofe cardiomyopathie*

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

#### *Leverfalen*

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

#### *Hyperkaliëmie*

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 de ontwikkeling van hyperkaliëmie omvatten nierinsufficiëntie, verslechtering van de nierfunctie, leeftijd (> 70 jaar), diabetes mellitus, bijkomende gebeurtenissen, in het bijzonder dehydratatie, acuut hartfalen, metabole acidose, gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, eplerenon, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumhoudende zoutvervangers, of bij patiënten die andere medicijnen gebruiken die worden geassocieerd met verhoging van kalium in het bloed (bijv. heparine, trimethoprim of co-trimoxazol ook bekend als trimethoprim / sulfamethoxazol) en in het bijzonder, aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers, acetylsalicylzuur  $\geq 3$  g / dag, COX-2-remmers en niet-selectieve NSAID's, immunosuppressieve middelen zoals ciclosporine of tacrolimus. 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 leiden tot ernstige, soms fatale aritmie. Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers en de bovengenoemde middelen dienen met voorzichtigheid

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

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 zoutbalans*

##### Natriumspiegel:

Deze parameter moet vóór het begin van de behandeling worden bepaald en vervolgens regelmatig worden gecontroleerd. Alle diuretica kunnen hyponatriëmie veroorzaken, soms met zeer ernstige gevolgen. De daling van het natriumgehalte kan aanvankelijk symptomeloos zijn en moet daarom regelmatig worden gecontroleerd. Oudere patiënten en patiënten met levercirrose dienen vaker gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.8 en 4.9).

Hyponatriëmie met hypovolemie kan verantwoordelijk zijn voor dehydratie en orthostatische hypotensie. Gelijktijdig verlies van chloride-ionen kan leiden tot secundaire compensatoire metabole alkalose: de incidentie en de mate van dit effect zijn gering.

##### Kaliumspiegel:

Bij gebruik van thiaziden en verwante diuretica is kaliumdepletie met hypokaliëmie een belangrijke risicofactor. Hypokaliëmie kan spieraandoeningen veroorzaken. Er zijn gevallen van rhabdomyolyse gemeld, voornamelijk in de context van ernstige hypokaliëmie. Hypokaliëmie (<3,4 mmol/l) moet worden voorkomen bij bepaalde risicogroepen - bijvoorbeeld bij oudere patiënten en/of mensen in een slechte voedingstoestand ongeacht of zij al andere geneesmiddelen gebruiken, bij cirrotische patiënten met oedeem en ascites, en bij mensen met een coronaire aandoening of hartfalen.

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

##### Verlengd QT-interval:

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

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

##### Magnesiumgehalte:

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

##### Calciumspiegel:

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

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

##### Bloedglucose:

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

##### Urinezuur:

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

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

#### *Nierfunctie en diuretica:*

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

$Cl_{cr} = (140 - \text{leeftijd}) \times \text{lichaamsgewicht} / 0,814 \times \text{plasmacreatinine}$  (waarbij de leeftijd in jaren wordt uitgedrukt, het lichaamsgewicht in kg en het creatinine in µmol/l).

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

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

#### *Atleten*

Atleten dienen er rekening mee te houden dat dit product een werkzame stof bevat die een positieve reactie kan veroorzaken bij dopingtests.

#### *Choroïdale effusie, acute myopie en secundaire gesloten hoek glaucoom*

Sulfonamide of sulfonamidederivaat, geneesmiddelen die een idiosyncratische reactie kunnen veroorzaken resulterend in choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, voorbijgaande myopie en acuut gesloten hoek glaucoom. Symptomen zijn onder meer acuut begin van verminderde gezichtsscherpte of oogpijn en treden doorgaans op binnen enkele uren tot weken na het starten van het geneesmiddel. Onbehandeld gesloten hoek glaucoom kan leiden tot blijvend verlies van het gezichtsvermogen. De primaire behandeling is om de inname van geneesmiddelen zo snel mogelijk te beëindigen. Snelle medische of chirurgische behandelingen moeten mogelijk worden overwogen als de intra-oculaire druk niet onder controle blijft. Risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut gesloten hoek glaucoom kunnen een voorgeschiedenis van sulfonamide- of penicilline-allergie omvatten.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### ***Vaak voorkomend bij perindopril en indapamide***

#### *Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen:*

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

#### *Combinaties waarbij men extra voorzichtig moet zijn:*

- Baclofen: verhoging van het antihypertensieve effect. Regelmatige controle van de bloeddruk en nierfunctie en zonodig aanpassing van de dosis van het antihypertensivum.
- Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (inclusief acetylsalicylzuur ≥ 3g/dag): wanneer ACE-remmers samen met niet-steroïdaal anti-inflammatoire geneesmiddelen (d.w.z. acetylsalicylzuur in ontstekingsremmende doseringen, COX-2 remmers en niet-selectieve NSAID's) worden toegediend, kan het antihypertensieve effect verminderen. Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en NSAID's kan leiden tot een verhoogd risico op een verslechtering van de nierfunctie en een verhoging van de serumkaliumspiegel, in het bijzonder bij patiënten met een voorgeschiedenis van nierfalen. Deze combinatie dient met

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

voorzichtigheid te worden voorgeschreven, vooral bij oudere patiënten. Deze patiënten dienen nauwkeurig gehydrateerd te worden en overwogen dient te worden om deze patiënten na het starten van de gelijktijdige therapie en daarna periodiek, te controleren.

*Combinaties waarbij men voorzichtig moet zijn:*

- Op imipramine lijkende antidepressiva (tricyclische), neuroleptica: verhoogd antihypertensief effect en verhoogde kans op orthostatische hypotensie (additief effect).
- Andere antihypertensiva: gebruik van andere antihypertensiva met perindopril/indapamide kan leiden tot een extra bloeddrukverlagend 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 hyperkaliëmie veroorzaken*

Sommige geneesmiddelen of therapeutische klassen kunnen het optreden van hyperkaliëmie verhogen: aliskiren, kaliumzouten, kaliumsparende diuretica, ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten, NSAID's, heparines, immunosuppressieve middelen zoals ciclosporine of tacrolimus, trimethoprim. De combinatie van deze geneesmiddelen verhoogt het risico op hyperkaliëmie.

*Gelijktijdig gebruik contra-geïndiceerd (zie rubriek 4.3):*

- Aliskiren: Bij diabetici of nierinsufficiëntie patiënten, risico op hyperkaliëmie, verslechtering van de nierfunctie en verhoging 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 high-flux membranen (bijv. polyacrylonitril membranen) en lage dichtheid lipoproteïne-afereze met dextransulfaat vanwege een verhoogd risico op ernstige anafylactoïde reacties (zie rubriek 4.3). Als een dergelijke behandeling nodig is, dient overwogen te worden om een ander type dialysemembraan of een andere klasse van antihypertensiva te gebruiken.
- Sacubitril/valsartan: 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 wordt niet aanbevolen:*

- Aliskiren: bij andere patiënten dan diabetische of nierinsufficiëntie patiënten neemt het risico op hyperkaliëmie, verslechtering van de nierfunctie en cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit toe (zie rubriek 4.4).
- Gelijktijdige behandeling met ACE-remmer en angiotensine-receptorblokker: in de literatuur is gemeld dat bij patiënten met een gevestigde atherosclerotische ziekte, hartfalen of met diabetes met eindorgaanschade, gelijktijdige behandeling met een ACE-remmer en een angiotensine-receptorblokker is geassocieerd met een hogere frequentie van hypotensie, syncope, hyperkaliëmie en een verslechtering van de nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel renine-angiotensine-aldosteron middel. Dubbele blokkade (bijv. door een ACE-remmer te combineren met een angiotensine II-receptorantagonist) moet worden beperkt tot individueel gedefinieerde gevallen met nauwkeurige monitoring van de nierfunctie, kaliumspiegels en bloeddruk (zie rubriek 4.4).
- Estramustine: verhoogd risico van bijwerkingen zoals angioneurotisch oedeem (angio-oedeem).
- Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers: ACE-

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

remmers verminderen door diuretica geïnduceerd kaliumverlies. Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met Comaranil 4 mg/1,25 mg worden behandeld. Kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers kunnen een significante verhoging van het serumkalium veroorzaken (mogelijk dodelijk). Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van Comaranil 4 mg/1,25 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 Comaranil 4 mg/1,25 mg en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is, moeten deze middelen met voorzichtigheid gebruikt worden, met regelmatige controle van de serumkaliumspiegel. Voor het gebruik van spironolacton bij hartfalen, zie rubriek “Gelijktijdig gebruik waarvoor speciale zorg vereist is”.

- Co-trimoxazol (trimethoprim / sulfamethoxazol): patiënten die gelijktijdig co-trimoxazol (trimethoprim / sulfamethoxazol) gebruiken, kunnen een verhoogd risico op hyperkaliëmie hebben (zie rubriek 4.4).

*Combinaties waarbij men extra voorzichtig moet zijn:*

- Antidiabetica (insuline, orale hypoglykemische middelen): epidemiologische studies hebben gesuggereerd dat gelijktijdige toediening van ACE-remmers en antidiabetica (insulines, orale hypoglykemische middelen) een verhoogd bloedglucose verlagend effect kunnen veroorzaken met kans op hypoglykemie. Dit verschijnsel leek eerder op te treden tijdens de eerste weken van de gecombineerde behandeling en bij patiënten met nierinsufficiëntie. Het ontstaan van hypoglycemische episodes is zeer zeldzaam (verbetering van glucosetolerantie met een daaruit voortvloeiende vermindering van de insulinebehoefte).
- Niet-kalium sparende diuretica: patiënten die diuretica gebruiken, en met name degenen die volume- en / of zoutdepletie veroorzaken, kunnen een overmatige verlaging van de bloeddruk ervaren na het starten van de behandeling met een ACE-remmer. De mogelijkheid van hypotensieve effecten kan worden verminderd door het diureticum te staken, door het volume of de zoutinname te verhogen voordat de behandeling met lage en progressieve doses perindopril wordt gestart.

*Bij arteriële hypertensie*, wanneer voorafgaande diuretische therapie zout- / volumedepletie kan hebben veroorzaakt, moet ofwel het diureticum worden stopgezet voordat de ACE-remmer wordt geïnitieerd, in welk geval een niet-kalium sparend diureticum daarna opnieuw kan worden geïntroduceerd of de ACE-remmer moet worden geïnitieerd met een lage dosering en geleidelijk verhoogd.

*Bij met diuretica behandeld congestief hartfalen*, dient de ACE-remmer te worden geïnitieerd in een zeer lage dosering, mogelijk na verlaging van de dosering van het bijbehorende niet-kalium sparende diureticum. In alle gevallen moet de nierfunctie (creatininespiegels) worden gecontroleerd tijdens de eerste paar weken van de behandeling met ACE-remmers.

- Kalium sparende diuretica (eplerenon, spironolacton): met eplerenone of spironolacton in doses tussen 12,5 mg tot 50 mg per dag en met lage doses ACE-remmers: bij de behandeling van klasse II-IV hartfalen (NYHA) met een ejectiefraction <40%, en eerder behandeld met ACE-remmers en lisdiuretica, het risico van hyperkaliëmie, mogelijk dodelijk, vooral in het geval van niet-naleving van de receptaanbevelingen over deze combinatie. Controleer voordat u de combinatie start de afwezigheid van hyperkaliëmie en nierinsufficiëntie. Nauwlettende controle van de kaliëmie en creatininemie wordt aanbevolen in de eerste maand van de behandeling, eenmaal per week aan het begin en daarna maandelijks.
- Racecadotril: van ACE-remmers (zoals perindopril) is het bekend dat ze angio-oedeem kunnen veroorzaken. Dit risico kan verhoogd worden wanneer ze gelijktijdig worden gebruikt met racecadotril (een geneesmiddel gebruikt bij acute diarree).
- mTOR-remmers (zoals sirolimus, everolimus, temsirolimus): patiënten die gelijktijdig mTOR-remmers nemen, kunnen een verhoogd risico vertonen op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

- Co-trimoxazol (trimethoprim / sulfamethoxazol): patiënten die gelijktijdig co-trimoxazol (trimethoprim / sulfamethoxazol) gebruiken, kunnen een verhoogd risico op hyperkaliëmie hebben (zie rubriek 4.4).

*Combinaties waarbij men voorzichtig moet zijn:*

- Antihypertensiva en vasodilatoren: gelijktijdig gebruik van deze middelen kan de hypotensieve effecten van perindopril verhogen. Gelijktijdig gebruik met nitroglycerine en andere nitraten of andere vasodilatoren kan de bloeddruk verder verlagen.
- Allopurinol, cytostatica of immunosuppressiva, corticosteroïden (systemisch gebruik) of procaïnamide: gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met ACE-remmers kan de kans op leukopenie vergroten (zie rubriek 4.4).
- Anesthetica: ACE-remmers kunnen het hypotensieve effect van bepaalde anesthetica versterken (zie rubriek 4.4).
- Diuretica (thiazide of lisdiuretica): eerdere behandeling met hoge doses diuretica kan leiden tot volumedepletie en een risico op hypotensie als behandeling met perindopril wordt gestart.
- Goud: nitritoïde reacties (symptomen zoals rood worden van het gezicht, misselijkheid, braken en hypotensie) zijn zelden gemeld bij patiënten die ook behandeld werden met goudinjecties (natriumaurothiomaleaat) in combinatie met een behandeling met een ACE-remmer, waaronder perindopril.
- Gliptines (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine): verhoogd risico op angio-oedeem, door verminderde activiteit van dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) door gliptines, in patiënten behandeld in combinatie met ACE-remmer.
- Sympathicomimetica: sympathicomimetica kunnen de antihypertensieve effecten van ACE-remmers verminderen.
- 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.

***In verband met indapamide***

*Combinaties waarbij men extra voorzichtig moet zijn:*

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

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

*Combinaties waarbij men voorzichtig moet zijn:*

- Kaliumsparende diuretica (amiloride, spironolacton, triamteren): Hoewel rationele combinaties nuttig zijn bij sommige patiënten, kan hypokaliëmie of hyperkaliëmie (vooral bij patiënten met nierfalen of diabetes) toch optreden. Plasmakalium en ECG moeten worden gecontroleerd en, indien nodig, de behandeling moet worden herzien.
- Metformine: melkzuuracidose door metformine, als gevolg van eventuele functionele nierinsufficiëntie in verband met diureticagebruik, in het bijzonder van lisdiuretica. Gebruik geen metformine bij plasmacreatinewaarden > 15 mg/liter (135 micromol/liter) bij mannen en > 12 mg/liter (110 micromol/liter) bij vrouwen.
- Jodiumhoudende contrastmiddelen: bij door diuretica veroorzaakte uitdroging is de kans op acute nierinsufficiëntie verhoogd, vooral bij gebruik van hoge doses geïodiseerd contrastmiddel. De patiënt moet worden gerehydrateerd voordat de jodiumhoudende stof wordt toegediend.
- Calcium(zouten): kans op verhoogde calciumspiegels als gevolg van een verminderde uitscheiding van calcium met de urine.
- Ciclosporine, tacrolimus: kans op verhoogde creatininespiegels zonder verandering van de ciclosporine-/tacrolimusconcentratie in de circulatie, zelfs bij afwezigheid van water- en zoutdepletie.
- Corticosteroiden, tetracosactide (systemische route): vermindering van het antihypertensieve effect (zout- en waterretentie door corticosteroiden).

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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

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

#### Zwangerschap

##### *In verband met perindopril*

Het gebruik van ACE-remmers wordt niet aanbevolen gedurende het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Het gebruik van ACE-remmers is gecontra-indiceerd gedurende 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 ook rubriek 5.3).

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

Pasgeborenen van wie de moeder een ACE-remmer heeft gebruikt dienen nauwkeurig gecontroleerd te

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

worden op hypotensie (zie ook rubriek 4.3 en 4.4).

#### ***In verband met indapamide***

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

Verlengde blootstelling aan thiazide gedurende het derde trimester van de zwangerschap kan het moederlijk plasma volume reduceren evenals uteroplacentale bloeddaling, welke een foeto-placentale ischemie kan veroorzaken en vertraging in de groei. Bovendien zijn zeldzame gevallen van hypoglycemie en thrombocytopenie gemeld bij pasgeborenen volgend op blootstelling tegen het einde van de zwangerschap.

Dierproeven hebben geen directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Als voorzorgsmaatregel is het beter om het gebruik van indapamide tijdens de zwangerschap te vermijden.

#### Borstvoeding

Comaranil 4 mg/1,25 mg is niet aanbevolen tijdens de borstvoedingsperiode.

#### ***In verband met perindopril***

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

#### ***In verband met indapamide***

Indapamide wordt uitgescheiden in moedermelk. Overgevoeligheid voor geneesmiddelen afgeleid van sulfonamide, hypokaliëmie en nucleaire icterus kunnen optreden.

Een risico voor de pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

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

Indapamide is niet aanbevolen tijdens borstvoeding.

#### Vruchtbaarheid

#### ***Vaak voor perindopril en indapamide***

Reproductietoxiciteitsstudies hebben geen effect op de vruchtbaarheid bij vrouwelijke en mannelijke ratten aangetoond (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**

#### ***In verband met perindopril, indapamide en Comaranil 4 mg/1,25 mg***

De twee actieve stoffen, afzonderlijk of gecombineerd in Comaranil 4 mg/1,25 mg hebben geen directe invloed op de alertheid. Bij sommige patiënten kunnen zich echter reacties in verband met een bloeddrukdaling voordoen, vooral in het begin van de behandeling of bij combinatie met een ander antihypertensivum.

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

### **4.8 Bijwerkingen**

- a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

Toediening van perindopril remt het renine-angiotensine-aldosterone systeem en kan kaliumverlies, veroorzaakt door indapamide, verminderen. Vier procent van de patiënten die behandeld worden met perindopril/indapamide 4 mg/1,25 mg krijgt hypokaliëmie (kaliumspiegel < 3,4 mmol/l).

De meest gemelde bijwerkingen die zijn waargenomen:

- met perindopril: duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie, dysgeusie, visusstoornis, duizeligheid, tinnitus, hypotensie, hoest, dyspnoe, buikpijn, constipatie, dyspepsie, diarree, misselijkheid, braken, pruritus, uitslag, spierspasmen en asthenie.
- met indapamide: hypokaliëmie, overgevoelighedsreacties, voornamelijk dermatologisch, bij personen met een predispositie voor allergische en astmatische reacties en maculopapulaire huiduitslag.

b. Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen kunnen optreden tijdens de behandeling met de combinatie van perindopril en indapamide, gerangschikt onder de volgende frequenties:

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

MedDRA Systeem Orgaan Klasse	Ongewenste effecten	Frequentie	
		Perindopril	Indapamide
Infecties en parasitaire aandoeningen		Zeer zelden	-
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	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	Zeer zelden	Zeer zelden
	Anemie (zie rubriek 4.4) is gemeld met angiotensineconversie-enzymremmers in specifieke omstandigheden (patiënten die niertransplantaties hebben ondergaan, patiënten die hemodialyse ondergaan).	Zeer zelden	Zeer zelden
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid (reacties, voornamelijk dermatologisch, bij personen met een predispositie voor allergische en astmatische reacties)	-	vaak
Endocriene aandoeningen	Syndroom van inadequate	Zelden	
PI Text017806_2	- Updated:	Page 16 of 25	

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

	secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypoglykemie (zie rubrieken 4.4 en 4.5)	Soms*	-
	Hyperkaliëmie, reversibel bij stopzetting (zie rubriek 4.4)	Soms*	-
	Hyponatriëmie (zie rubriek 4.4)	Soms*	Soms
	Hypercalciëmie	Zelden	Zelden
	Hyponatriëmie met hypovolemie die dehydratatie en orthostatische hypotensie veroorzaakt	Niet bekend	Niet bekend
	Hypokaliëmie	-	Vaak
	Hypochloremie		Zelden
Psychische stoornissen	Hypomagnesiëmie		Zelden
	Stemmingswisseling	Soms	-
	Slaapstoornis	Soms	-
	Depressie	Soms	-
Zenuwstelselaandoeningen	Verwarring	Zeer zelden	-
	Duizeligheid	Vaak	-
	Hoofdpijn	Vaak	Zelden
	Paresthesie	Vaak	Zelden
	Dysgeusie	Vaak	-
	Slaperigheid	Soms*	-
	Syncope	Soms*	Niet bekend
	Beroerte mogelijk secundair aan overmatige hypotensie bij hoog-risico patiënten (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-
Mogelijkheid tot het optreden van hepatische encefalopathie bij leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3 en 4.4)	-	Niet bekend	
Oogaandoeningen	Visuele beperking	Vaak	Niet bekend
	Bijziendheid (zie rubriek 4.4)	-	Niet bekend
	Wazig zicht	-	Niet bekend
	Acuut gesloten hoek glaucoom	-	Niet bekend
	Choroïdale effusie	-	Niet bekend
Oor- en labyrintaandoeningen	Vertigo	Vaak	Zelden
	Tinnitus	Vaak	-
Hartaandoeningen	Hartkloppingen	Soms*	-
	Tachycardie	Soms*	-
	Angina pectoris (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-
	Aritmie (waaronder bradycardie, ventriculaire	Zeer zelden	Zeer zelden

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

	tachycardie, atriale fibrillatie)		
	Myocardiaal infarct mogelijk secundair aan overmatige hypotensie bij hoog-risico patiënten (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-
	Torsade de pointes (mogelijk fataal) (zie rubrieken 4.4 en 4.5)	-	Niet bekend
Vaataandoeningen	Hypotensie (en effecten gerelateerd aan hypotensie) (zie rubriek 4.4)	Vaak	Zeer zelden
	Vasculitis	Soms*	-
	Overmatig blozen	Zelden	-
	Het fenomeen van Raynaud	Niet bekend	
Respiratoire, thoracale en mediastinale aandoeningen	Hoest (zie rubriek 4.4)	Vaak	-
	Dyspnoea	Vaak	-
	Bronchospasme	Soms	-
	Eosinofiele pneumonie	Zeer zelden	-
Gastro-intestinale aandoeningen	Abdominale pijn	Vaak	-
	Constipatie	Vaak	Zelden
	Diarree	Vaak	-
	Dyspepsie	Vaak	-
	Nausea	Vaak	Zelden
	Anorexie	Vaak	Vaak
	Braken	Vaak	Soms
	Droge mond	Vaak	Vaak
	Pancreatitis	Zeer zelden	Zeer zelden
Hepatobiliaire aandoeningen	Hepatitis (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Niet bekend
	Leverfunctie abnormaal	-	Zeer zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus	Vaak	-
	Uitslag	Vaak	-
	Maculopapulaire uitslag	-	Vaak
	Urticaria (zie rubriek 4.4)	Soms	Zeer zelden
	Angio-oedeem (zie rubriek 4.4)	Soms	Zeer zelden
	Purpura	-	Soms
	Hyperhidros	Soms	-
	Fotogevoelighedsreactie	Soms*	Niet bekend
	Parapemphigus	Soms*	-
	Psoriasis verergering	Zelden*	-
	Erythema multiforme	Zeer zelden	-
	Toxische epidermale necrolyse	-	Zeer zelden
	Stevens Johnson-syndroom	-	Zeer zelden
Musculoskeletale en bindweefselaandoeningen	Spierspasmen	Vaak	Niet bekend
	Mogelijke verslechtering van reeds bestaande acute verspreide lupus erythematosus	Soms	Soms
	Arthralgie	Soms*	-

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

	Myalgie	Soms*	-
	Spierzwakte		Niet bekend
	Rabdomyolyse		Niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen	Nierinsufficiëntie	Soms	-
	Anurie/oligurie	Zelden	-
	Acuut nierfalen	Zelden	Zeer zelden
Voortplantingsstelsel en borstaandoeningen	Impotentie	Soms	Soms
	Erectiestoornissen	Soms	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie	Vaak	-
	Pijn op de borst	Soms*	-
	Malaise	Soms*	-
	Perifeer oedeem	Soms*	-
	Pyrexia	Soms*	-
	Vermoeidheid	-	Zelden
Onderzoeken	Verhoogd bloedureum	Soms*	-
	Verhoogd bloedcreatinine	Soms*	-
	verhoogd bloedbilirubine	Zelden	-
	Lever enzym 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
Verwonding, Vergiftiging en Procedurele Complicaties	Vallen	Soms*	-

\* Frequentie berekend op basis van klinische onderzoeken voor bijwerkingen die werden opgespoord uit een spontaan rapport.

#### 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 geassocieerd met misselijkheid, braken, krampen, duizeligheid, slaperigheid, verwardheid, oligurie die zich kan

PI Text017806_2	- Updated:	Page 19 of 25
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

ontwikkelen tot anurie (door hypovolemie). Verstoring van de zout- en waterbalans (lage natriumconcentraties, lage kaliumconcentraties) kan voorkomen.

### Behandeling

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

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

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: perindopril en diuretica

ATC-code: C09BA04

Comaranil 4 mg/1,25 mg is een combinatie van perindopril tert-butylamine, een ACE-remmer, en indapamide, een chloorsulfamoyldiureticum. Het middel ontleent zijn farmacologische eigenschappen aan de werking van de afzonderlijke componenten en tevens aan de synergetische werking van de combinatie van beide componenten.

### Werkingsmechanisme

#### **Met betrekking tot Comaranil 4 mg/1,25 mg**

Comaranil 4 mg/1,25 mg brengt een additieve synergie van het antihypertensieve effect van de twee componenten teweeg.

#### **Met betrekking tot perindopril**

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

Remming van dit enzym leidt tot:

- daling van de aldosteronsecretie,
- stijging van de plasmarenineactiviteit, aangezien aldosteron geen negatieve terugkoppeling meer teweegbrengt,
- vermindering van de totale perifere weerstand, een effect dat vooral optreedt in het vaatbed in spier- en nierweefsel, zonder dat zich bij chronisch gebruik water- en zoutretentie of reflaxtachycardie voordoen.

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

Perindopril werkt via perindopriilaat, de werkzame metaboliët. De andere metaboliëten zijn inactief.

Perindopril vermindert de hartarbeid:

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

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

In studies bij patiënten met hartfalen is aangetoond dat:

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

Ook de resultaten van inspanningstests verbeterden.

#### ***Met betrekking tot indapamide***

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

#### ***Farmacodynamische effecten***

#### ***Met betrekking tot Comaranil 4 mg/1,25 mg***

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

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

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

Aan het eind van de behandeling was in de totaal gerandomiseerde patiëntenpopulatie de LVMI significant meer afgenomen in de perindopril/indapamidegroep (- 10,1 g/m<sup>2</sup>) dan in de enalaprilgroep (- 1,1 g/m<sup>2</sup>). Het verschil tussen beide groepen in de verandering van LVMI was - 8,3 (95% CI (-11,5, -5,0), p < 0.0001).

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

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

#### ***Met betrekking tot perindopril***

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

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

Stoppen van de behandeling leidt niet tot een reboundeffect.

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

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

*Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteron systeem (RAAS) gegevens uit klinische studies*

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

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie. In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten.

Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

***Met betrekking tot indapamide***

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

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

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

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

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

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

*Pediatrische patiënten* Er zijn geen gegevens beschikbaar met perindopril in combinatie met indapamide bij kinderen.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### *Met betrekking tot Comaranil 4 mg/1,25 mg*

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

### *Met betrekking tot perindopril*

#### Absorptie en biologische beschikbaarheid

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

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

#### Distributie

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

#### Biotransformatie

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

#### Lineariteit/niet-lineariteit

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

#### Eliminatie

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

#### Speciale populaties

##### Ouderen

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

##### Patiënten met nierinsufficiëntie

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

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

##### In geval van dialyse

De dialyse klaring van perindopriilaat is gelijk aan 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 perindopriilaat vermindert echter

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

niet. Dosisaanpassing is daarom niet nodig (zie rubriek 4.2 en 4.4).

### ***Met betrekking tot indapamide***

#### Absorptie

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

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

#### Distributie

De plasma-eiwitbinding bedraagt 79%.

#### Eliminatie

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

#### Speciale populaties

#### Patiënten met nierinsufficiëntie

De farmacokinetische parameters blijven onveranderd bij patiënten met nierinsufficiëntie.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

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

Deze bijwerkingen doen zich echter alleen voor met doses waarbij een zeer duidelijke veiligheidsmarge in acht genomen wordt, in vergelijking met de gebruikte therapeutische doses. Bij preklinisch onderzoek naar perindopril en indapamide apart werden geen aanwijzingen gevonden voor genotoxiciteit of carcinogeniteit. Uit reproductietoxicologisch onderzoek bleek geen embryotoxiciteit of teratogeniteit en de vruchtbaarheid was niet aangetast.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Microkristallijne cellulose  
Lactosemonohydraat  
Natriumwaterstofcarbonaat  
Watervrij colloïdaal silica  
Magnesiumstearaat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

1.3.1	Perindopril/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	NL-Netherlands

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

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

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

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

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

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

RVG 103279

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 juli 2009

Datum van laatste verlenging: 11 januari 2012

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.3 t/m 4.6, 4.8, 5.1 t/m 5.3: 13 januari 2022