

Perindopril tert-butylamine Glenmark 2 en 4 mg, tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Date: April 2019

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Perindopril tert-butylamine Glenmark 2 mg, tabletten
Perindopril tert-butylamine Glenmark 4 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Perindopril 2 mg:

Elke tablet bevat 2 mg perindopril tert-butylamine zout, overeenkomend met 1,669 mg perindopril.

Hulpstof met bekend effect: 31,39 mg lactose monohydraat.

Perindopril 4 mg:

Elke tablet bevat 4 mg perindopril tert-butylamine zout, overeenkomend met 3,338 mg perindopril.

Hulpstof met bekend effect: 62,78 mg lactose monohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

2 mg:

Witte, ronde, biconvexe tabletten, vlak aan beide zijden. Tabletafmetingen: 5,00 ± 0,10 mm

4mg:

Witte staafvormige tabletten met een breukstreep aan beide zijden, 'PP' ingegraveerd aan één zijde en '4' aan de andere. Tabletafmetingen: 8,00 ± 0,10 mm x 4,00 ± 0,10 mm
De tablet kan verdeeld worden in twee gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypertensie:

Behandeling van hypertensie

Stabiel coronair vaatlijden:

Vermindering van het risico op hartstoornissen bij patiënten met een myocardinfarct en/of revascularisatie in de voorgeschiedenis.

Perindopril tert-butylamine Glenmark 2 en 4 mg, tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Date: April 2019

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosis dient individueel aangepast te worden volgens het profiel van de patiënt (zie rubriek 4.4) en de bloeddrukrespons.

Hypertensie:

Perindopril kan gebruikt worden in monotherapie of in combinatie met andere klassen van antihypertensieve therapie (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

De aanbevolen startdosis is 4 mg eenmaal per dag 's morgens.

Patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteron systeem (in het bijzonder renovasculaire hypertensie, zout- en/of volumedepletie, decompensatio cordis of ernstige hypertensie) kunnen een overmatig bloeddrukdaling vertonen na de eerste dosis. Een startdosis van 2 mg is aanbevolen bij dergelijke patiënten en de behandeling dient opgestart te worden onder medisch toezicht.

De dosis mag worden verhoogd tot 8 mg eenmaal per dag na één maand behandeling.

Symptomatische hypotensie kan optreden na het opstarten van de behandeling met Perindopril; dit is meer waarschijnlijk bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met diuretica. Voorzorg is daarom aanbevolen aangezien deze patiënten een volume- en/of zoutdepletie kunnen vertonen.

Indien mogelijk, dient het diureticum stopgezet te worden 2 tot 3 dagen voor het begin van de behandeling met Perindopril (zie rubriek 4.4).

Bij hypertensiepatiënten waarbij de diuretica niet kunnen worden stopgezet, dient de behandeling met Perindopril opgestart te worden in een dosis van 2 mg. De nierfunctie en de kaliumconcentratie in het serum dienen gecontroleerd te worden. De volgende dosis van Perindopril dient aangepast te worden volgens de bloeddrukrespons. Indien nodig, kan de behandeling met het diureticum worden vervolgd.

Bij oudere patiënten dient de behandeling te worden opgestart in een dosis van 2 mg die progressief kan worden verhoogd tot 4 mg na één maand, en vervolgens tot 8 mg indien nodig afhankelijk van de nierfunctie (zie tabel 1 hieronder).

Stabiel coronair vaatlijden:

Perindopril dient te worden gestart in een dosering van 4 mg eenmaal daags en na 2 weken te worden verhoogd naar 8 mg eenmaal daags, afhankelijk van de nierfunctie en indien de dosering van 4 mg goed verdragen wordt.

Oudere patiënten dienen gedurende één week 2 mg eenmaal daags te krijgen, en de daaropvolgende week 4 mg eenmaal daags, voordat de dosis, afhankelijk van de nierfunctie (zie Tabel 1), wordt verhoogd tot 8 mg eenmaal daags. De dosis dient alleen verhoogd te worden als de voorafgaande lagere dosering goed verdragen wordt.

Perindopril tert-butylamine Glenmark 2 en 4 mg, tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Date: April 2019

Speciale populatie:

Patiënten met nierinsufficiëntie::

De dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie moet gebaseerd zijn op de creatinineklaring zoals aangeduid in tabel 1 hieronder:

Tabel 1: dosisaanpassing bij nierinsufficiëntie

Creatinineklaring (ml/min)	Aanbevolen dosis
$Cl_{CR} \geq 60$	4 mg per dag
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg per dag
$15 < Cl_{CR} < 30$	2 mg om de dag
Patiënten onder hemodialyse * $Cl_{CR} < 15$	2 mg op de dag van de dialyse

* De klaring van perindoprilaat bij dialyse bedraagt 70 ml/min. Bij patiënten onder hemodialyse, dient de dosis ingenomen te worden na de dialyse.

Patiënten met leverinsufficiëntie Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten:

De veiligheid en werkzaamheid van perindopril bij kinderen en adolescenten tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. De huidige beschikbare gegevens staan beschreven in rubriek 5.1 maar een aanbeveling voor de dosering kan niet worden gegeven.

Het gebruik bij kinderen en jongeren is daarom niet aanbevolen..

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Men wordt geadviseerd Perindopril-tabletten eenmaal daags in de ochtend vóór een maaltijd in te nemen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor één van de hulpstoffen of voor een andere ACE-remmer;
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem geassocieerd met een eerdere behandeling met een ACE-remmer (zie rubriek 4.4);
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem;
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6).

Opmerking [ML1]: The source says “excipients”, which is usually translated with “hulpstoffen”.

Perindopril tert-butylamine Glenmark 2 en 4 mg, tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Date: April 2019

- Gelijktijdig gebruik van perindopril met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR <60 ml/min/1.73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1);
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan-therapie. Er mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan met perindopril gestart worden (zie ook rubriek 4.4 en 4.5);
- Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken (zie rubriek 4.5);
- Significante bilaterale nierarteriestenose of stenose van de slagader naar een enkele functionerende nier (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Stabiel coronair vaatlijden:

Als zich in de eerste maand van de behandeling met perindopril een episode van instabiele angina pectoris (al dan niet ernstig) voordoet, dient een zorgvuldige inschatting van het voordeel/risico plaats te vinden, alvorens de behandeling wordt voortgezet.

Hypotensie:

ACE-remmers kunnen een bloeddrukdaling teweegbrengen. Symptomatische hypotensie komt zelden voor bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie en zal eerder voorkomen bij patiënten met volumedepletie bijvoorbeeld ten gevolge van behandeling met diuretica, een zoutarme voeding, dialyse, diarree of braken, of bij patiënten met een ernstige renine-afhankelijke hypertensie (zie rubriek 4.5 en 4.8). Bij patiënten met symptomatisch hartfalen, met of zonder geassocieerde nierinsufficiëntie, werd symptomatische hypotensie waargenomen. Dit zal het meest waarschijnlijk optreden bij patiënten met een ernstigere graad van hartfalen, wat blijkt uit het gebruik van hoge doses lisdiuretica, hyponatriëmie of functionele nierinsufficiëntie. Bij patiënten met een verhoogd risico op symptomatische hypotensie, moet men het opstarten van de behandeling en de dosisaanpassing strikt opvolgen (zie rubriek 4.2 en 4.8). Deze voorzorgsmaatregelen gelden ook voor patiënten met ischemisch hart- of cerebrovasculaire ziekte waarbij een overmatige bloeddrukdaling aanleiding zou kunnen geven tot een myocardinfarct of een cerebrovasculair accident.

Indien hypotensie optreedt, dient de patiënt in rugligging gelegd te worden en, indien nodig, een intraveneuze infusie van natriumchloride 9 mg / ml (0,9%) solutionnormal ontvangen. Een voorbijgaande hypotensieve respons is geen contra-indicatie voor verdere doses, die gewoonlijk zonder enig probleem kunnen worden toegediend wanneer de bloeddruk gestegen is na volume-expansie.

Bij sommige patiënten met congestief hartfalen die een normale of lage bloeddruk hebben, kan er een bijkomende verlaging van de systemische bloeddruk optreden met Perindopril. Dit effect is verwacht en is gewoonlijk geen reden om de behandeling stop

Perindopril tert-butylamine Glenmark 2 en 4 mg, tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Date: April 2019

te zetten. Als de hypotensie symptomatisch wordt, kan er een dosisverlaging of een stopzetting van behandeling met Perindopril nodig zijn.

Aorta- en mitralisklepstenose / hypertrofische cardiomyopathie:

Zoals bij andere ACE-remmers, dient Perindopril met voorzorg toegediend te worden bij patiënten met mitralisklepstenose en obstructie in de outflow van het linkerventrikel zoals aortastenose of hypertrofische cardiomyopathie.

Nierinsufficiëntie:

In geval van nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 60 ml/min) dient de initiële dosis perindopril aangepast te worden volgens de creatinineklaring van de patiënt (zie rubriek 4.2) en dan in functie van de respons van de patiënt op de behandeling. Een routine monitoring van kalium en creatinine maken deel uit van het normaal medisch onderzoek van deze patiënten (zie rubriek 4.8).

Bij patiënten met symptomatisch hartfalen, kan de hypotensie na het opstarten van de behandeling met ACE-remmers leiden tot een verstoring van de nierfunctie. Acute nierinsufficiëntie, gewoonlijk reversibel, werd in deze situatie gerapporteerd.

Bij sommige patiënten met bilaterale stenose van de renale arterie of stenose van de renale arterie naar één enkele nier, die behandeld werden met ACE-remmers, werden er stijgingen in de bloed ureumspiegels en serum creatininespiegels waargenomen, die gewoonlijk reversibel zijn na stopzetting van de behandeling. Dit is vooral waarschijnlijk bij patiënten met nierinsufficiëntie. Als er ook renovasculaire hypertensie is, is er een verhoogd risico op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie. Bij deze patiënten, dient de behandeling gestart te worden onder strikt medisch toezicht met lage doses en een zorgvuldige dosistitratie. Aangezien een behandeling met diuretica een bevorderende factor kan zijn voor eerder vermeld risico, dienen ze stopgezet te worden en dient de nierfunctie gecontroleerd te worden tijdens de eerste weken van de behandeling met Perindopril.

Sommige hypertensieve patiënten zonder vooraf bestaand renovasculair lijden ontwikkelden stijgingen in de bloed ureumspiegels en serum creatininespiegels, die gewoonlijk ondergeschikt en voorbijgaand zijn, vooral als Perindopril werd toegediend samen met een diureticum. Dit is meer waarschijnlijk bij patiënten met vooraf bestaande nierstoornissen. Er kan een dosisverlaging en/of een stopzetting van het diureticum en/of van Perindopril nodig zijn.

Patiënten onder hemodialyse:

Er werden anafylactoïde reacties gerapporteerd bij patiënten die gedialyseerd werden met high flux membranen, en die gelijktijdig behandeld werden met een ACE-remmer. Bij deze patiënten dient er overwogen te worden om een ander type dialysemembraan of een andere klasse antihypertensiva te gebruiken.

Niertransplantatie:

Er is geen ervaring met de toediening van Perindopril bij patiënten met een recente niertransplantatie.

Perindopril tert-butylamine Glenmark 2 en 4 mg, tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Date: April 2019

Renovasculaire hypertensie:

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

Overgevoeligheid/Angio-oedeem:

Angio-oedeem van het gelaat, de ledematen, de lippen, de slijmvliezen, de tong, de glottis en/of de larynx werden zelden gerapporteerd bij patiënten behandeld met ACE-remmers, inclusief Perindopril (zie rubriek 4.8). Dit effect kan optreden gedurende de hele behandeling. In dergelijke gevallen dient Perindopril onmiddellijk te worden stopgezet en dient er een gepaste monitoring opgestart en voortgezet te worden tot de symptomen volledig verdwenen zijn. In gevallen waarbij de zwelling beperkt was tot het gelaat en de lippen, verdween de aandoening meestal zonder behandeling, hoewel antihistaminica nuttig waren om de symptomen te verlichten.

Angio-oedeem geassocieerd met larynxoedeem kan fataal zijn. Als er betrokkenheid is van de tong, de glottis of de larynx, waarbij er een risico bestaat op een obstructie van de luchtwegen, dient er dringend een behandeling ingesteld te worden. Deze kan bestaan uit de toediening van adrenaline en/of het behoud van open luchtwegen. De patiënt dient onder strikt medisch toezicht geplaatst te worden tot de symptomen volledig en langdurig verdwenen zijn. Angiotensine converterend-enzym remmers veroorzaken een hoger percentage angio-oedeem bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten. Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem die geen verband hielden met een behandeling met ACE-remmers, kunnen een verhoogd risico lopen op angio-oedeem als ze een ACE-remmer krijgen (zie rubriek 4.3).

Intestinaal angio-oedeem is zelden gerapporteerd bij patiënten die worden behandeld met ACE-remmers. Deze patiënten klaagden over buikpijn (met of zonder misselijkheid of braken); in sommige gevallen was er geen eerder faciaal angio-oedeem en C-1 esterasespiegels waren normaal. Het angio-oedeem werd gediagnosticeerd door procedures zoals een CT-scan van de buik of echografie of tijdens een chirurgische ingreep en symptomen verdwenen na het stoppen met de ACE-remmer. Intestinaal angio-oedeem dient te worden opgenomen in de differentiële diagnose van patiënten die ACE-remmers gebruiken en die klaagden over buikpijn.

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege een verhoogd risico op angio-oedeem. Behandeling met sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis cilazapril worden gestart. Behandeling met cilazapril 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 en racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine kan een verhoogd risico geven op angio-

Perindopril tert-butylamine Glenmark 2 en 4 mg, tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Date: April 2019

oedeem (bijv. zwelling van de luchtwegen of de tong, met of zonder ademhalingsproblemen) (zie rubriek 4.5). Voorzichtigheid is geboden bij het starten van een behandeling met racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine bij een patiënt die een ACE-remmer gebruikt.

Anafylactoïde reacties tijdens LDL (low-density lipoproteins)-afereze:

In zeldzame gevallen, vertoonden patiënten die ACE-remmers kregen tijdens LDL (low-density lipoproteins)-afereze met dextraansulfaat, levensbedreigende anafylactoïde reacties. Deze reacties werden vermeden door de behandeling met ACE-remmers tijdelijk stop te zetten voor elke afereze.

Anafylactoïde reacties tijdens desensibilisatie:

Patiënten die behandeld werden met ACE-remmers tijdens een desensibilisatiebehandeling (bijv. hymenoptera gif) vertoonden anafylactoïde reacties. Bij deze patiënten konden deze reacties worden voorkomen indien de behandeling met ACE-remmers tijdelijk werd stopgezet, maar ze verschenen opnieuw bij onbedoelde herhaalde blootstelling.

Leverinsufficiëntie:

In zeldzame gevallen werden ACE-remmers geassocieerd met een syndroom dat begint met cholestatische geelzucht en dat evolueert tot fulminante levernecrose en (soms) tot overlijden. Het mechanisme van dit syndroom is nog niet begrepen. Patiënten onder behandeling van ACE-remmers die geelzucht of een uitgesproken stijging van de leverenzymen ontwikkelen, moeten de behandeling met de ACE-remmer stopzetten en een aangepaste medische follow-up krijgen (zie rubriek 4.8).

Neutropenie/Agranulocytose/Thrombocytopenie/Anemie:

Er werd neutropenie/agranulocytose, thrombocytopenie en anemie gerapporteerd bij patiënten die ACE-remmers kregen. Bij patiënten met een normale nierfunctie en geen andere complicerende factoren, treedt er zelden neutropenie op. Perindopril dient met uiterste voorzorg gebruikt te worden bij patiënten met vasculaire collageenziekten, die onder behandeling zijn met immunosuppressiva, die een behandeling met allopurinol of procainamide ondergaan, of een combinatie van deze complicerende factoren, vooral in geval van een vooraf bestaande verstoorde nierfunctie. Sommige van deze patiënten ontwikkelden ernstige infecties, die in een klein aantal gevallen niet reageerden op een intensieve antibioticatherapie. Als perindopril gebruikt wordt bij dergelijke patiënten, is een periodieke monitoring van het aantal witte bloedcellen aanbevolen en dienen de patiënten gevraagd te worden om elk teken van infectie te rapporteren (bijv. keelpijn, koorts).

Ras:

ACE-remmers veroorzaken een hoger percentage angio-oedeem bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten. Zoals bij andere ACE-remmers, kan de bloeddrukverlagende werking van perindopril minder effectief zijn bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten, wellicht omwille van de hogere prevalentie van een lage-renine status in de negroïde hypertensieve populatie.

Perindopril tert-butylamine Glenmark 2 en 4 mg, tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Date: April 2019

Hoest:

Hoest werd gerapporteerd bij het gebruik van ACE-remmers. De hoest is typisch niet-productief, persistent en verdwijnt na stopzetting van de behandeling. Hoest geïnduceerd door ACE-remmers kan worden opgenomen in de differentiaaldiagnose van hoest.

Chirurgie/anesthesie:

Bij patiënten die een zware chirurgische ingreep ondergaan of tijdens anesthesie met middelen die aanleiding geven tot hypotensie, kan Perindopril de vorming van angiotensine II blokkeren, secundair aan de compensatoire afgifte van renine. De behandeling dient één dag voor chirurgie te worden stopgezet. Als er hypotensie optreedt en als men meent dat ze te wijten is aan dit mechanisme, kan ze gecorrigeerd worden door volume-expansie.

Serumkalium:

ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken omdat zij de afgifte van aldosteron remmen. Het effect is doorgaans niet significant bij patiënten met een normale nierfunctie. Echter, bij patiënten met verminderde nierfunctie en/of bij patiënten die kaliumsupplementen (waaronder zoutvervangers), kaliumsparende diuretica, trimethoprim of co-trimoxazol, ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol, en met name aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers gebruiken, kan hyperkaliëmie optreden. Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die ACE-remmers gebruiken, en het serumkalium en de nierfunctie dienen gemonitord te worden (zie rubriek 4.5).

Diabetici:

Bij diabetici die behandeld worden met orale antidiabetica of insuline, dient de glykemiecontrole strikt te worden gevolgd tijdens de eerste maand van de behandeling met een ACE-remmer (zie rubriek 4.5).

Lithium:

De combinatie van lithium en perindopril is gewoonlijk niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Kaliumsparende geneesmiddelen, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutsubstituenten:

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

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

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

Perindopril tert-butylamine Glenmark 2 en 4 mg, tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Date: April 2019

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.

Primair aldosteronisme:

Patiënten met primair hyperaldosteronisme zullen over het algemeen niet reageren op antihypertensiva die werken door remming van het renine-angiotensinesysteem. Daarom is het gebruik van dit middel 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).

Hulpstoffen:

Dit product bevat lactose monohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen die het risico van angio-oedeem verhogen

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd, aangezien dit het risico van angio-oedeem verhoogt (zie rubriek 4.3 en 4.4). Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met racecadotril, mTOR-remmers (bijv sirolimus, everolimus, temsirolimus) en vildagliptine kan leiden tot een verhoogd risico van angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

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

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 of 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 middel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Geneesmiddelen die hyperkaliëmie induceren:

Sommige geneesmiddelen of therapeutische klassen kunnen het optreden van hyperkaliëmie verhogen: aliskiren, kaliumzout, kaliumsparende diuretica, ACE-remmers, angiotensine II receptorantagonisten, NSAID's, heparinen, immunosuppressiva zoals

Perindopril tert-butylamine Glenmark 2 en 4 mg, tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Date: April 2019

ciclosporine of tacrolimus, trimethoprim. De combinatie van deze geneesmiddelen verhoogt het risico op hyperkaliëmie.

Gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3):

Aliskiren

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

Extracorporale behandelingen

Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken, zoals dialyse of hemofiltratie met bepaalde hoge-flux-membranen (bijv. polyacrylonitril-membranen) en lagedichtheid-lipoproteïne-afereze met dextraansulfaat wegens verhoogd risico van ernstige anafylactoïde reacties (zie rubriek 4.3). Indien een dergelijke behandeling nodig is, dient een ander type dialysemembraan of een andere klasse van antihypertensiva in overweging genomen te worden.

Sacubitril/valsartan

Gelijktijdig gebruik van perindopril met sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd, aangezien de gelijktijdige remming van neprilysine en ACE kan leiden tot het risico van angio-oedeem. Er mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis perindopril gestart worden met sacubitril/valsartan. Therapie met perindopril mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan gestart worden (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Gelijktijdig gebruik afgeraden (zie rubriek 4.4):

Aliskiren

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

Gelijktijdige behandeling met ACE-remmer en angiotensine-receptorblokker

In de literatuur is gerapporteerd dat bij patiënten met vastgestelde atherosclerotische ziekte, hartfalen, of bij diabetes met eindorgaanbeschadiging, gelijktijdige behandeling met ACE-remmer en angiotensine-receptorblokker in verband is gebracht met een hogere frequentie van hypotensie, syncope, hyperkaliëmie en verslechtering van de nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel renine-angiotensine-aldosteronsysteemagens. Dubbele blokkade (bijv. door het combineren van een ACE-remmer met een angiotensine II receptorantagonist) dient beperkt te blijven tot individueel gedefinieerde gevallen met nauwlettend controleren van de nierfunctie, kaliumspiegels en bloeddruk.

Estramustine

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

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers:

Perindopril tert-butylamine Glenmark 2 en 4 mg, tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Date: April 2019

Hoewel het serumkalium doorgaans binnen normale waarden blijft, kan er hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met perindopril worden behandeld. Kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers kunnen leiden tot significante verhogingen van het serumkalium. Voorzichtigheid is ook geboden wanneer perindopril gelijktijdig wordt toegediend met andere middelen die het serumkalium verhogen, zoals trimethoprim en cotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), aangezien van trimethoprim bekend is dat het werkt als een kaliumsparend diureticum zoals amiloride. Daarom wordt de combinatie van perindopril met de hierboven genoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Indien gelijktijdig gebruik geïndiceerd is, dienen zij met voorzorg en met frequente monitoring van het serumkalium te worden gebruikt.

De combinatie van perindopril met de bovengenoemde geneesmiddelen wordt afgeraden (zie rubriek 4.4). Wanneer gelijktijdig gebruik desondanks is geïndiceerd, dient men voorzichtig te zijn met het gebruik ervan en dient het serumkalium regelmatig te worden gecontroleerd. Voor gebruik van spironolacton bij hartfalen, zie hieronder.

Lithium

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

Gelijktijdig gebruik waarbij speciale zorg nodig is:

Ciclosporine

Er kan hyperkaliëmie optreden tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met ciclosporine. Monitoring van het serumkalium wordt aanbevolen.

Heparine

Er kan hyperkaliëmie optreden tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met heparine. Monitoring van het serumkalium wordt aanbevolen.

Antidiabetica (insulinen, orale hypoglycaemica):

Epidemiologische onderzoeken hebben aangetoond dat gelijktijdige toediening van ACE-remmers en antidiabetica (insuline, orale hypoglycaemica) een verhoogd bloed-glucose-verlagend effect kan veroorzaken met een risico op hypoglykemie. Het optreden van dit verschijnsel leek waarschijnlijker tijdens de eerste weken van combinatiebehandeling en bij patiënten met nierfunctiestoornis.

Baclofen:

Verhoogd antihypertensief effect. Monitor de bloeddruk en pas de dosering van het antihypertensivum indien nodig aan.

Niet-kaliumsparende diuretica:

Patiënten die diuretica gebruiken en met name die patiënten met een volume- en/of zoutdepletie, kunnen na aanvang van de behandeling met een ACE-remmer excessieve

Perindopril tert-butylamine Glenmark 2 en 4 mg, tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Date: April 2019

verlaging van de bloeddruk ondervinden. De mogelijkheid van hypotensieve effecten kan worden verminderd door te stoppen met het diureticum, of door het volume of de zoutopname te verhogen voorafgaand aan het instellen van behandeling met lage en progressieve doses perindopril.

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

Bij met diureticum behandeld congestief hartfalen, dient de ACE-remmer te worden gestart op een zeer lage dosering, mogelijk na het verlagen van de dosering van het samengaande niet-kaliumsparende diureticum.

In alle gevallen moet de nierfunctie (creatininespiegels) worden gecontroleerd tijdens de eerste paar weken van behandeling met ACE-remmers.

Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) inclusief aspirine ≥ 3 g/dag:
Als ACE-remmers gelijktijdig worden toegediend met niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (bijv. acetylsalicyl zuur bij anti-inflammatoire therapeutische doseringen, COX-2 remmers en niet-selectieve NSAID's) kan vermindering van het antihypertensieve effect optreden. Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en NSAID's kan leiden tot een verhoogd risico of verergering van de nierfunctie inclusief een eventueel acuut nierfalen en een verhoging van het serumkalium met name bij patiënten met een eerdere gebrekkige nierfunctie. De combinatie moet met voorzichtigheid toegediend worden, met name bij ouderen. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd worden en overwogen moet worden om de nierfunctie te controleren na de aanvang van gelijktijdige behandeling en periodiek daarna..

Gelijktijdig gebruik waarbij enige voorzichtigheid geboden is:

Antihypertensiva en vasodilatoren:

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

Gliptinen (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine):

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

Tricyclische antidepressiva/antipsychotica/anesthetica

Het gelijktijdig gebruik van sommige anesthetica, tricyclische antidepressiva en antipsychotica met ACE-remmers kan aanleiding geven tot een verdere bloeddrukdaling (zie rubriek 4.4).

Perindopril tert-butylamine Glenmark 2 en 4 mg, tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	
	Date: April 2019

Sympathomimetica

Sympathomimetica kunnen de antihypertensieve effecten van ACE-remmers verminderen.

Goud

Nitritoïde reacties (symptomen omvatten roodheid van het gezicht, misselijkheid, braken en hypotensie) zijn zelden gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met injecteerbaar goud (natriumaurothiomalaat) en gelijktijdige behandeling met ACE-remmers, inclusief perindopril.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

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

Epidemiologisch bewijs aangaande het risico van teratogeniciteit volgend op het blootstellen aan ACE-remmers gedurende het eerste trimester van de zwangerschap is niet eenduidig; echter een klein verhoogd risico kan niet worden uitgesloten. Tenzij vervolgstherapie met ACE-remmers van essentieel belang wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen overstappen op een alternatieve anti-hypertensie behandeling met een veilig profiel voor het gebruik bij zwangerschap. Als zwangerschap is gediagnosticeerd, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt worden en indien van toepassing, moet met een andere behandeling gestart worden.

Blootstelling aan een ACE-remmer behandeling tijdens de tweede en derde trimesters veroorzaakt foetotoxiciteit bij de mens (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, vertraging van de verbening van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) (zie rubriek 5.3). Indien de moeder vanaf het tweede trimester van de zwangerschap is blootgesteld aan ACE-remmers wordt aanbevolen de nierfunctie en de schedel te controleren door middel van een echografie. Kinderen wiens moeders ACE-remmers hebben genomen moeten nauwkeurig onderzocht worden op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding:

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van Perindopril tert-butylamine Glenmark tijdens het geven van borstvoeding, wordt Perindopril tert-butylamine Glenmark 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.

Perindopril tert-butylamine Glenmark 2 en 4 mg, tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Date: April 2019

Vruchtbaarheid

Er was geen effect op de reproductieve prestatie of vruchtbaarheid.

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

Perindopril heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij sommige patiënten kunnen zich echter reacties in verband met een bloeddrukdaling voordoen, vooral bij het begin van de behandeling of in combinatie met een ander antihypertensivum.

Dit kan een negatieve invloed hebben op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken..

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van perindopril komt overeen met het veiligheidsprofiel van ACE-remmers: De meest frequente bijwerkingen die werden gerapporteerd in klinische trials en die werden waargenomen bij perindopril zijn: duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie, vertigo, gezichtsstoornissen, tinnitus, hypotensie, hoesten, dyspneu, buikpijn, constipatie, diarree, dysgeusie, dyspepsie, misselijkheid, braken, pruritus, huiduitslag, spierkrampen en asthenie.

b. Getabelleerde lijst van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden waargenomen tijdens de behandeling met perindopril en zijn geklasseerd volgens de volgende frequentie:

Zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Eosinofilie	Soms*
	Agranulocytose of pancytopenie	Zeer zelden
	Verminderd hemoglobine en hematocriet	Zeer zelden
	Leukopenie/neutropenie	Zeer zelden
	Hemolytische anemie bij patiënten met een congenitale deficiëntie van	Zeer zelden

Perindopril tert-butylamine Glenmark 2 en 4 mg, tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Date: April 2019

	G-6PDH (zie rubriek 4.4)	
	Trombocytopenie	Zeer zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypoglykemie (zie rubrieken 4.4 en 4.5).	Soms*
	Hyperkaliëmie, reversibel na het stoppen (zie rubriek 4.4)	Soms*
	Hyponatriëmie	Soms*
Psychische stoornissen	Stemmingswisselingen	Soms
	Slaapstoornis	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid	Vaak
	Hoofdpijn	Vaak
	Paresthesie	Vaak
	Vertigo	Vaak
	Somnolentie	Soms*
	Syncope	Soms*
	Verwardheid	Zeer zelden
	Gezichtsstoornissen	Vaak
Oogaandoeningen	Gezichtsstoornissen	Vaak
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Tinnitus	Vaak
Hartaandoeningen	Palpaties	Soms*
	Tachycardie	Soms*
	Angina pectoris (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden
	Aritmie	Zeer zelden
	Myocardinfarct, mogelijk secundair aan excessieve hypotensie bij patiënten met een hoog risico (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden
Bloedvataandoeningen	Hypotensie (en aan hypotensie gerelateerde effecten)	Vaak
	Vasculitis	Soms*
	Beroerte, mogelijk secundair aan	Zeer zelden

Perindopril tert-butylamine Glenmark 2 en 4 mg, tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Date: April 2019

	excessieve hypotensie bij patiënten met een hoog risico (zie rubriek 4.4)	
	Fenomeen van Raynaud	Niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoesten	Vaak
	Dyspneu	Vaak
	Bronchospasmen	Soms
	Eosinofiele pneumonie	Zeer zelden
	Rinitis	Zeer zelden
Maagdarmsstelselaandoeningen	Buikpijn	Vaak
	Constipatie	Vaak
	Diarree	Vaak
	Dysgeusie	Vaak
	Dyspepsie	Vaak
	Misselijkheid	Vaak
	Braken	Vaak
	Droge mond	Soms
	Pancreatitis	Zeer zelden
Lever- en galaandoeningen	Cytolitische of cholestatische hepatitis (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus	Vaak
	Huiduitslag	Vaak
	Urticaria (zie rubriek 4.4)	Soms
	Angio-oedeem van het gezicht, de extremiteiten, lippen, slijmvliezen, tong, glottis en/of larynx (zie rubriek 4.4)	Soms
	Fotosensibiliteitsreacties	Soms*
	Pemfigoïd	Soms*
	Hyperhydrose	Soms
	Verergering van psoriasis	Zelden*
	Erythema multiforme	Zeer zelden

Perindopril tert-butylamine Glenmark 2 en 4 mg, tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Date: April 2019

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spiërkrampen	Vaak
	Artralgie	Soms*
	Myalgie	Soms*
Nier- en urinewegaandoeningen	Nierinsufficiëntie	Soms
	Acuut nierfalen	Zeër zelden
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Erectiele disfunctie	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie	Vaak
	Pijn op de borst	Soms*
	Malaise	Soms*
	Perifeer oedeem	Soms*
	Pyrexie	Soms*
Onderzoeken	Verhoging in bloedureum	Soms*
	Verhoging in bloedcreatinine	Soms*
	Verhoging in bloedbilirubine	Zelden
	Verhoging in leverenzym	Zelden
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Vallen	Soms*

**Frequentie berekend aan de hand van klinische trials voor bijwerkingen die warden opgemerkt aan de hand van spontane rapportage*
Er zijn gevallen van SIADH gemeld met andere ACE-remmers. SIADH kan beschouwd worden als een zeer zeldzame, maar mogelijke complicatie geassocieerd met therapie met ACE-remmers zoals perindopril.

Klinisch onderzoek:

Tijdens de gerandomiseerde periode van de EUROPA studie, werden uitsluitend ernstige bijwerkingen verzameld. Weinig patiënten kregen te maken met ernstige bijwerkingen: 16 (0,3%) van de 6122 perindopril patiënten en 12 (0,2%) van de 6107 placebo patiënten. Bij met perindopril behandelde patiënten werd hypotensie waargenomen, angio-oedeem bij 3 patiënten en plotselinge hartstilstand bij 1 patiënt. Meer patiënten trokken zich terug door hoesten, hypotensie of andere intolerantie bij perindopril dan bij placebo respectievelijk 6,0% (n=366) versus 2,1% (n=129).

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

Perindopril tert-butylamine Glenmark 2 en 4 mg, tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Date: April 2019

gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar voor overdosering bij de mens. De symptomen die gepaard gaan met overdosering van de ACE-remmers kunnen hypotensie, circulatoire shock, elektrolytenstoornissen, nierinsufficiëntie, hyperventilatie, tachycardie, palpities, bradycardie, duizeligheid, angst en hoest omvatten.

De aanbevolen behandeling van overdosering is intraveneuze infusie van natriumchloride 9 mg / ml (0,9%) oplossing. Als er hypotensie optreedt, dient de patiënt in de shockpositie gebracht te worden. Indien beschikbaar, kan men ook een infusie angiotensine II en/of de intraveneuze toediening van catecholamines overwegen. Perindopril kan uit de algemene circulatie verwijderd worden door hemodialyse (zie rubriek 4.4). Een behandeling met een pacemaker is aangewezen bij therapieresistente bradycardie. De vitale kenmerken, de serumelektrolyten en de creatininespiegels dienen continu gevolgd te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ACE-remmers, normaal, *ATC code:* C09A A04.

Weringsmechanisme

Perindopril remt het enzym dat angiotensine I omzet in angiotensine II (Angiotensine Converterend Enzym - ACE). Het converterend enzym, of kinase, is een exopeptidase dat angiotensine I omzet in het vaatvernauwende angiotensine II, en dat het vaatverwijdende bradykinine afbreekt tot een inactief heptapeptide. Remming van het ACE leidt tot een afname van de plasmaspiegels van angiotensine II, wat leidt tot een verhoging van de renineactiviteit in het plasma (door remming van de negatieve feedback van de renineafgifte) en verminderde secretie van aldosteron. Omdat ACE ook bradykinine inactieveert, leidt de inhibitie van ACE ook tot een verhoogde activiteit van de circulerende en lokale kallikreïne-kinine systemen (en daarom ook tot de activering van het prostaglandine systeem). Het is mogelijk dat dit mechanisme bijdraagt tot de bloeddrukverlagende werking van de ACE-remmers en ten dele verantwoordelijk is voor sommige van hun bijwerkingen (bijv. hoest).

Perindopril werkt via zijn actieve metaboliëet, perindopriilaat. De andere metaboliëten vertonen geen inhibitie van de ACE-activiteit *in vitro*.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Hypertensie:

Perindopril tert-butylamine Glenmark 2 en 4 mg, tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Date: April 2019

Perindopril is actief bij alle graden van hypertensie: licht, matig, ernstig; er wordt een daling van de systolische en diastolische bloeddrukken in zowel liggende als rechtstaande houding waargenomen.

Perindopril verlaagt de perifere vaatweerstand, wat leidt tot een bloeddrukdaling. Hierdoor stijgt de perifere doorbloeding, zonder een effect op het hartritme.

De renale doorbloeding neemt meestal toe, terwijl de glomerulairefiltratiesnelheid (GFR) gewoonlijk onveranderd blijft.

De antihypertensieve activiteit is maximaal tussen 4 en 6 uur na een eenmalige dosis en blijft gedurende minstens 24 uur behouden: de daleffecten zijn ongeveer 87-100 % van de piekeffecten.

De bloeddrukdaling treedt snel op. Bij patiënten die reageren, wordt er een normalisatie bereikt binnen één maand en deze blijft bestaan zonder het optreden van tachyfyxie. Het stopzetten van de behandeling leidt niet tot een rebound effect.

Perindopril vermindert de hypertrofie van het linkerventrikel.

Bij de mens, bleek perindopril vasodilaterende eigenschappen te bezitten. Het verbetert de elasticiteit van de grote arteriën en vermindert de media:lumen verhouding van de kleine arteriën.

Een bijkomende behandeling met een thiazide diureticum induceert een synergie van het additief type. De combinatie van een ACE-remmer en een thiazide vermindert ook het risico op hypokaliëmie geïnduceerd door de behandeling met het diureticum.

Patiënten met stabiel coronair vaatlijden:

De EUROPA studie was een multicenter, internationaal, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd klinisch onderzoek dat 4 jaar heeft geduurd.

Twaalfduizendtweehonderdenachtien (12.218) patiënten ouder dan 18 werden gerandomiseerd op perindopril 8 mg (overeenkomend met 10 mg perindopril-arginine) (n=6110) of placebo (n=6108) gezet. De onderzoekspopulatie had bewezen coronair vaatlijden zonder bewijs van klinische verschijnselen van hartfalen. Algemeen: 90% van de patiënten had een eerder myocardinfarct en/of een eerdere coronaire revascularisatie gehad. De meeste van de patiënten kregen de onderzoeksmedicatie bovenop de toepassing van conventionele therapie, inclusief plaatjesaggregatieremmers, lipiden verlagende middelen en bètablokkers.

Het belangrijkste werkzaamheidscriterium was het samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, niet dodelijk myocardinfarct en/of hartstilstand met succesvolle reanimatie. Behandeling met perindopril 8 mg (overeenkomend met 10 mg perindopril-arginine) eenmaal daags resulteerde in een significante absolute reductie in het primaire eindpunt van 1,9% (relatieve risicoreductie van 20% (95%CI [9.4; 28.6] - p<0.001). In patiënten met een myocardinfarct en/of revascularisatie in de voorgeschiedenis was de absolute

Perindopril tert-butylamine Glenmark 2 en 4 mg, tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Date: April 2019

risico reductie in het primaire eindpunt 2,2 %, wat een relatieve risicoreductie van 22,4 % betekent (95%CI [12.0; 31.6] - $p < 0.001$) ten opzichte van placebo.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van perindopril bij kinderen en adolescenten tot 18 jaar zijn niet vastgesteld.

In een open, niet-vergelijkende klinische studie bij 62 kinderen van 2 tot 15 jaar met hypertensie en met een glomerulaire filtratiesnelheid > 30 ml/min/1,73 m², kregen de patiënten perindopril met een gemiddelde dosering van 0,07 mg/kg. De dosis was individueel aangepast aan het profiel van de patiënt en de respons van de bloeddruk tot een maximale dosis van 0,135 mg/kg/dag.

Er waren 59 patiënten die de periode van drie maanden voltooiden, 36 patiënten voltooiden de verlengde periode van het onderzoek, dat wil zeggen ze werden ten minste 24 maanden gevolgd (gemiddelde studieduur: 44 maanden).

De systolische en diastolische bloeddruk bleef stabiel ten opzichte van de opname tot de laatste beoordeling bij patiënten die eerder met andere antihypertensiva behandeld waren en was verminderd bij naïeve patiënten.

Meer dan 75% van de kinderen had een systolische en diastolische bloeddruk onder het 95e percentiel bij hun laatste beoordeling.

De veiligheid was overeenkomend met het bekende veiligheidsprofiel van perindopril.

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

Perindopril tert-butylamine Glenmark 2 en 4 mg, tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Date: April 2019

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.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

Na orale toediening is de absorptie van perindopril snel en de piekconcentratie binnen 1 uur bereikt. De plasmahalfwaardetijd van perindopril is gelijk aan 1 uur.

Opmerking [ML2]: Sentence added as per the source (outside track changes).

Perindopril is een pro-drug. Zevenentwintig procent van de toegediende dosis perindopril bereikt de bloedstroom als de actieve metaboliet perindopriilaat. Behalve het actieve perindopriilaat, ontstaan uit perindopril vijf metabolieten, alle inactief. De piekplasmaconcentratie van perindopriilaat wordt bereikt binnen 3 tot 4 uur.

Omdat inname van voedsel omzetting naar perindopriilaat vermindert en daarmee de biologische beschikbaarheid, dient perindopril arginine eenmaal daags oraal te worden toegediend in een enkele dosering 's morgens voor de maaltijd..

Er is een lineaire verhouding tussen de perindopril-dosis en de plasmablootstelling aangetoond.

Distributie

Het distributievolume van vrij perindopriilaat bedraagt ongeveer 0,2 l/kg voor ongebonden perindopriilaat. De binding van perindopriilaat aan plasmaproteïnen is 20 %, hoofdzakelijk aan angiotensine omvormend enzym, maar is afhankelijk van de concentratie.

Eliminatie

Perindopriilaat wordt uitgescheiden in de urine en de terminale halfwaardetijd van de ongebonden fractie is ca. 17 uur, wat binnen 4 dagen resulteert in steady-state.

Speciale populaties

Eliminatie van perindopriilaat is langzamer bij oudere mensen, en ook bij patiënten met hartfalen of nierinsufficiëntie. Aanpassing van de dosering bij nierinsufficiëntie is wenselijk afhankelijk van de mate van verslechtering (creatinine-klaring).

Dialyseklaring van perindopriilaat is gelijk aan 70 ml/min.

De kinetica van perindopril wordt gewijzigd bij patiënten met cirrose: leverklaring van de moedermolecule wordt met de helft vermindert. De hoeveelheid gevormd perindopriilaat wordt echter niet vermindert en daarom is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Perindopril tert-butylamine Glenmark 2 en 4 mg, tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Date: April 2019

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In de chronische orale toxiciteitsstudies (ratten en apen), was het targetorgaan de nieren, met reversibele letsels.

Er werd geen mutageniteit waargenomen in *in vitro* of *in vivo* studies.

De reproductieve toxicologische studies (ratten, muizen, konijnen en apen) toonden geen tekens van embryotoxiciteit of teratogeniciteit. Maar, de angiotensine converterend-enzym remmers als klasse, bleken nadelige effecten te hebben op de laattijdige foetale ontwikkeling, wat aanleiding gaf tot foetaal overlijden en congenitale effecten bij knaagdieren en konijnen: er werden nierletsels waargenomen, alsook een toename van de peri- en postnatale mortaliteit. De vruchtbaarheid was noch bij mannelijke, noch bij vrouwelijke ratten verminderd.

Er werd geen carcinogeniciteit waargenomen in lange termijn studies bij ratten en muizen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hydrofoob colloïdaal siliciumdioxide (E551), microkristallijne cellulose (E 460), lactosemonohydraat, magnesiumstearaat (E 470B).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/aluminium blisterverpakkingen met 14, 20, 28, 30, 56 en 60 tabletten.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Perindopril tert-butylamine Glenmark 2 en 4 mg, tabletten	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Date: April 2019

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b
140 78 Praha 4, Tsjechische Republiek

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

Geregistreerd onder nummer RVG 101725 (2 mg tabletten)
Geregistreerd onder nummer RVG 101755 (4 mg tabletten)

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 maart 2008
Datum van hernieuwing van de vergunning: 28 juli 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijk wijziging betreft de rubrieken 4.3-4.5, 4.8, 5.1 en 5.3: 6 juni 2019