

**PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE TEVA 8 MG
tabletten**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 18 oktober 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Perindopril tert-butylamine Teva 8 mg, tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Perindopril tert-butylamine Teva 8 mg bevat 8 mg perindopril tert-butylamine, overeenkomend met 6,68 mg perindopril per tablet.

Hulpstof met bekend effect

Elk tablet bevat 137,33 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte, ronde, aan 2 zijden licht bolle tablet met schuine randen en aan één zijde voorzien van een breukstreep.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypertensie

Behandeling van hypertensie.

Stabiel coronair vaatlijden

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

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 TERT-BUTYLAMINE TEVA 8 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 18 oktober 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 2

Perindopril tert-butylamine Teva 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 toegediend eenmaal per dag 's morgens.

Patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteron systeem (in bijzonder renovasculaire hypertensie, zout- en/of volumedepletie, decompensatio cordis of ernstige hypertensie) kunnen een overmatige 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. Voorzichtigheid is daarom geboden 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 bij wie diuretica niet kunnen worden stopgezet, dient de behandeling met perindopril opgestart te worden in een dosis van 2 mg. De nierfunctie en kaliumconcentratie in het serum dienen gecontroleerd te worden. Vervolgens dient de volgende dosis van perindopril 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 hieronder).

Stabiel coronair vaatlijden

Behandeling met perindopril dient te worden gestart in een dosering van 4 mg eenmaal daags gedurende twee weken en daarna verhoogd tot 8 mg eenmaal daags, afhankelijk van de nierfunctie en indien de dosering van 4 mg goed verdragen wordt.

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

Speciale populatie

Patiënten met nierinsufficiëntie

De dosering bij patiënten met een nierinsufficiëntie moet gebaseerd zijn op de creatinineklaring (zoals beschreven in tabel 1 hieronder).

**PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE TEVA 8 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 18 oktober 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 3

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 dialyse

* De klaring van perindopriilaat 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).

Pediatrijsche 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.

Het wordt aanbevolen om Perindopril tert-butylamine Teva eenmaal per dag in te nemen, 's morgens voor de maaltijd.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem geassocieerd met een eerdere behandeling met ACE-remmers.
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem.
- Tweede en derde zwangerschapstrimester (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Het gelijktijdig gebruik van Perindopril tert-butylamine Teva met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie ($GRF < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met perindopril mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie ook rubrieken 4.4 en 4.5).
- Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken (zie rubriek 4.5).
- Aanzienlijke bilaterale arteria renalis stenose of stenose van de arterie naar één enkele functionerende nier (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE TEVA 8 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 18 oktober 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 4

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, moeten de voordelen en risico's goed tegen elkaar worden afgewogen, alvorens de behandeling wordt voortgezet.

Hypotensie

ACE-remmers kunnen een bloeddrukdaling teweegbrengen. Symptomatische hypotensie komt zelden voor bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie, maar zal eerder voorkomen bij patiënten met hypovolemie bijvoorbeeld bij de behandeling met diuretica, een zoutarme voeding, dialyse, diarree of braken, of bij patiënten met een ernstige renine-afhankelijke hypertensie (zie rubrieken 4.5 en 4.8). Bij patiënten met symptomatisch hartfalen, met of zonder geassocieerde nierinsufficiëntie, werd er 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 dosisaanpassing strikt opvolgen (zie rubrieken 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, dient een intraveneus infuus van een natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9%) toegediend te worden. Een voorbijgaande hypotensieve respons is geen contra-indicatie voor verder 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 te verwachten en is gewoonlijk geen reden om de behandeling stop te zetten. Als de hypotensie symptomatisch wordt, kan er een dosisverlaging of een stopzetting van de 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

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE TEVA 8 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 18 oktober 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 5

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 een 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 een reeds bestaande nierfunctiestoornis. Er kan een dosisverlaging en/of een stopzetting van het diureticum en/of van perindopril nodig zijn.

Hemodialysepatiënten

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 antihypertensivum te gebruiken.

Niertransplantatie

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

Renovasculaire hypertensie

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

Overgevoeligheid/angio-oedeem

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 symptomen te verlichten.

**PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE TEVA 8 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 18 oktober 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 6

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.

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 werd zelden gerapporteerd bij patiënten behandeld met ACE-remmers. Deze patiënten vertoonden buikpijn (met of zonder misselijkheid of braken); in sommige gevallen was er geen vroeger faciaal angio-oedeem en waren de C-1 esterase gehalten normaal. Het angio-oedeem werd gediagnosticeerd door procedures zoals een CT-scan van de buik of echografie of bij chirurgie en de symptomen verdwenen na stopzetting van de ACE-remmer. Intestinaal angio-oedeem behoort tot de differentiële diagnose van patiënten op ACE-remmers die buikpijn hebben.

De combinatie van perindopril met sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd wegens het verhoogde risico van angio-oedeem (zie rubriek 4.3). Behandeling met sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na het innemen van de laatste dosis perindopril worden ingesteld. Als de behandeling met sacubitril/valsartan wordt gestopt, mag er niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan met de behandeling met perindopril worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.5). Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met NEP-remmers (bijv. racecadotril), mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en gliptinen (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). Voorzorg is geboden bij het instellen van racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en gliptinen (bijv. linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) bij een patiënt die al 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.

Anafylactische 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 als 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

**PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE TEVA 8 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 18 oktober 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 7

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 leverenzymen ontwikkelen, moeten de behandeling met de ACE-remmer stopzetten en een aangepaste medische follow-up krijgen (zie rubriek 4.8).

Neutropenie/agranulocytose/trombocytopenie/anemie

Er werd neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie 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 voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met vasculaire collageenziekten, immunosuppressieve therapie, die een behandeling met allopurinol of procaïnamide 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 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.

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

Er werden stijgingen in de serumspiegel van kalium waargenomen bij sommige patiënten behandeld met ACE-remmers, inclusief perindopril. ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken omdat ze de afgifte van aldosteron remmen. Het effect is doorgaans niet significant bij patiënten met een normale nierfunctie. Risicofactoren van ontwikkeling van hyperkaliëmie zijn nierinsufficiëntie, verslechtering van de nierfunctie, hoge leeftijd (> 70 jaar), diabetes mellitus, hypoaldosteronisme; tussentijdse events, met name dehydratie, acute cardiale decompensatie, metabole acidose en gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, eplerenon, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen

**PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE TEVA 8 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 18 oktober 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 8

of kaliumhoudende zoutvervangers, of patiënten die andere medicijnen gebruiken die in verband worden gebracht met een verhoogd serumkalium (bijv. heparine, cotrimoxazol, ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol) en met name aldosteron-antagonisten of angiotensinereceptorblokkers. Het gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica of kaliumhoudende zoutvervangers kan leiden tot een significante verhoging van het serumkaliumspiegel met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Hyperkaliëmie kan ernstige, soms fatale ritmestoornissen veroorzaken. Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers dienen met voorzichtigheid toegepast te worden bij patiënten die ACE-remmers gebruiken, waarbij de serumkaliumspiegels en de nierfunctie gemonitord moeten worden.

Als gelijktijdig gebruik van eerder genoemde middelen noodzakelijk lijkt, moeten ze toch met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt met een regelmatige monitoring van de serumkaliumconcentraties (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-aldosteronsysteem (RAAS)

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

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

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

Primair aldosteronisme

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

Zwangerschap

Therapie met ACE-remmers moet niet gestart worden tijdens zwangerschap. Patiënten die een

**PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE TEVA 8 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 18 oktober 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 9

zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een alternatieve 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

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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 en aliskiren, in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege het verhoogde risico op angio-oedeem. Sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na het innemen van de laatste dosis perindopril worden ingesteld. Perindopril-therapie mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden ingesteld (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

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

Geneesmiddelen die hyperkaliëmie induceren

Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met perindopril worden behandeld. Sommige geneesmiddelen of therapeutische klassen kunnen het optreden van hyperkaliëmie verhogen: aliskiren, kaliumzout, kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamteren of amiloride), ACE-remmers, angiotensine II-

**PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE TEVA 8 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 18 oktober 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 10

receptorantagonisten, NSAID's, heparinen, immunosuppressiva zoals ciclosporine of tacrolimus, trimethoprim en cotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), aangezien bekend is dat trimethoprim werkt als een kaliumsparend diureticum zoals amiloride. De combinatie van deze geneesmiddelen verhoogt het risico op hyperkaliëmie. Daarom wordt een combinatie van perindopril en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is, moeten deze middelen met voorzichtigheid gebruikt worden, met regelmatige controle van de serumkaliumspiegel.

Gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

Aliskiren

Bij patiënten met diabetes of nierinsufficiëntie neemt het risico op hyperkaliëmie, verslechtering van de nierfunctie en van 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 hogefluxmembranen (bijv. polyacrylonitrilmembranen) en afereze van lagedichtheidlipoproteïne met dextraansulfaat wegens verhoogd risico van ernstige anafylactoïde reacties (zie rubriek 4.3). Als een dergelijke behandeling noodzakelijk is, moet het gebruik van een ander type dialysemembraan of een andere klasse van antihypertensiva worden overwogen.

Gelijktijdig gebruik afgeraden (zie rubriek 4.4)

Aliskiren

Bij andere patiënten dan patiënten met diabetes of nierinsufficiëntie, 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 (bijv. triamtereën, amiloride), kaliumzout

Hyperkaliëmie (mogelijk letaal), met name samen met nierinsufficiëntie (additieve hyperkaliëmie effecten).

De combinatie van perindopril met de bovengenoemde geneesmiddelen wordt afgeraden (zie rubriek

**PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE TEVA 8 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 18 oktober 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 11

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 werden reversibele stijgingen van de lithiumspiegels in het serum en de toxiciteit van lithium gerapporteerd tijdens een gelijktijdige toediening van lithium met ACE-remmers. Het gebruik van perindopril in combinatie met lithium is niet aanbevolen, maar als de combinatie noodzakelijk blijkt te zijn, dienen lithiumspiegels in het serum strikt gevolgd te worden (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik waarbij speciale zorg nodig is

Antidiabetica (insulinen, orale hypoglycaemica)

Epidemiologische studies suggereerden dat gelijktijdige toediening van ACE-remmers en antidiabetica (insulinen, orale bloedsuikerverlagende middelen) aanleiding kan geven tot een verhoging van het bloedsuikerverlagend effect met een risico op hypoglykemie. Dit fenomeen bleek meer waarschijnlijk te zijn tijdens de eerste weken van de gecombineerde behandeling en bij patiënten met nierstoornissen.

Baclofen

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

Niet-kaliumsparende diuretica

Patiënten die behandeld worden met diuretica, en vooral deze die een volume- en/of zoutdepletie vertonen, kunnen een overmatige bloeddrukdaling vertonen na het opstarten van de behandeling met een ACE-remmer. De kans op hypotensieve effecten worden verkleind door de behandeling met het diureticum te stoppen, door eerst het volume of de zoutinname te verhogen alvorens de behandeling te starten met een lagere en progressievere doses van 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.

Kaliumsparende diuretica (eplerenon, spironolacton)

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

bij de behandeling van hartfalen klasse II-IV (NYHA) met een ejectiefractie <40% en eerdere behandeling met ACE-remmers en lisdiuretica, is er risico op hyperkaliëmie, mogelijk letaal, met name

**PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE TEVA 8 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 18 oktober 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 12

als er geen aandacht wordt geschonken aan de voorschrijfaanbevelingen voor deze combinatie. Controleer, alvorens aan te vangen met de combinatie, op de afwezigheid van hyperkaliëmie en nierinsufficiëntie. Nauwlettend monitoren van kaliëmie en creatininemie wordt aanbevolen, in de eerste maand van de behandeling eens per week aan het begin en daarna maandelijks.

Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) inclusief acetylsalicylzuur ≥ 3 g/dag
Wanneer ACE-remmers gelijktijdig toegediend worden met niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (bijv. acetylsalicylzuur aan anti-inflammatoire doseringen, COX-2 inhibitoren 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 op de aantasting van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen, en een stijging van het serumkalium, vooral bij patiënten met een reeds verzwakte nierfunctie. De combinatie moet met voorzichtigheid toegediend worden, met name bij ouderen. De patiënten moeten voldoende gehydrateerd worden en overwogen moet worden om de nierfunctie te controleren in het begin van de 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.

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)

Sympathomimetica

Sympathomimetica kunnen de antihypertensieve effecten van ACE-remmers verminderen.

Goud

Nitritoïde reacties (symptomen zoals flushing van het gelaat, misselijkheid, braken en hypotensie) werden zelden gerapporteerd bij patiënten behandeld met injecteerbaar goud (natriumaurothiomalaat) en een 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 gecontra-indiceerd gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar het risico van teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste

**PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE TEVA 8 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 18 oktober 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 13

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 alternatieve 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 bij de mens (verslechterde nierfunctie, oligohydrannie, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie ook rubriek 5.3).

Als blootstelling aan ACE-remmers vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Pasgeborenen van wie de moeder een ACE-remmer heeft gebruikt dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Omdat geen informatie beschikbaar is over het gebruik van Perindopril tert-butylamine Teva gedurende het geven van borstvoeding, wordt Perindopril tert-butylamine Teva niet aanbevolen. Alternatieve behandelingen met een beter vastgesteld veiligheidsprofiel tijdens borstvoeding zijn aan te bevelen, met name bij het zogen van neonaten en te vroeg geboren kinderen.

Vruchtbaarheid

Er was geen effect op de reproductieve prestatie of vruchtbaarheid.

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

Perindopril tert-butylamine Teva heeft niet direct invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, maar individuele reacties gerelateerd aan een lage bloeddruk kunnen bij sommige patiënten voorkomen met name in het begin van de behandeling of in combinatie met een ander hypertensivum. Als gevolg hiervan kan de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen verminderd zijn.

4.8 Bijwerkingen

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, zichtstoornissen, tinnitus, hypotensie, hoesten, dyspneu, buikpijn, constipatie, diarree, dysgeusie, dyspepsie, misselijkheid, braken, pruritus, huiduitslag, spierkrampen en asthenie.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden waargenomen tijdens klinische trials en/of post-marketing gebruik

**PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE TEVA 8 MG
tabletten**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 18 oktober 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 14

met perindopril en zijn geklasseerd volgens de volgende frequentie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)
Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
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 G-6PDH (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden
	Trombocytopenie	Zeer zelden
Endocriene aandoeningen	Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)	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
	Depressie	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid	Vaak
	Hoofdpijn	Vaak
	Paresthesie	Vaak
	Vertigo	Vaak
	Somnolentie	Soms*
	Syncope	Soms*
	Verwardheid	Zeer zelden
Oogaandoeningen	Zichtstoornissen	Vaak
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Tinnitus	Vaak
Hartaandoeningen	Palpaties	Soms*
	Tachycardie	Soms*
	Angina pectoris (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden

**PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE TEVA 8 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 18 oktober 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 15

	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*
	Overmatig blozen	Zelden
	Beroerte, mogelijk secundair aan excessieve hypotensie bij patiënten met een hoog risico (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden
	Fenomeen van Raynaud	Niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoesten	Vaak
	Dyspneu	Vaak
	Bronchospasmen	Soms
	Eosinofiele pneumonie	Zeer zelden
	Rhinitis	Zeer zelden
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	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
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spijkrampen	Vaak
	Artralgie	Soms*

**PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE TEVA 8 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 18 oktober 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 16

	Myalgie	Soms*
Nier- en urine wegaandoeningen	Nierinsufficiëntie	Soms
	Anurie/oligurie	Zelden
	Acuut nierfalen	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 werden opgemerkt aan de hand van spontane rapportage

Klinische onderzoeken

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 6.122 perindopril patiënten en 12 (0,2%) van 6.107 placebo patiënten. Bij 6 met perindopril behandelde patiënten werd hypotensie waargenomen, angio-oedeem bij 3 patiënten en plotselinge hartstilstand bij 1 patiënt. Meer patiënten trokken zich terug vanwege 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 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 over overdosering bij de mens. De symptomen die gepaard gaan met overdosering van ACE-remmers kunnen hypotensie, circulatoire shock, elektrolytenstoornissen, nierinsufficiëntie, hyperventilatie, tachycardie, palpitations, bradycardie, duizeligheid, angst en hoest omvatten.

De aanbevolen behandeling van overdosering is het toedienen van een intraveneus infuus van een

**PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE TEVA 8 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 18 oktober 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 17

natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9%). Als er hypotensie optreedt, dient de patiënt in de shockpositie gebracht te worden. Indien beschikbaar, kan men ook een infusie van 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.

Werkingsmechanisme

Perindopril remt het enzym dat angiotensine I omzet in angiotensine II (Angiotensine Converterend Enzym - ACE). Het converterend enzym, of kininase, 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 reninesecretie) en tot een verminderde secretie van aldosteron. Aangezien ACE bradykinine inactiveert, leidt de inhibitie van ACE ook tot verhoogde activiteit van de circulerende en lokale kallikreïne-kinine systemen (en daarom ook tot activering van het prostaglandine systeem). Het is mogelijk dat dit mechanisme bijdraagt tot de bloeddrukverlagende werking van ACE-remmers en ten dele verantwoordelijk is voor sommige van hun bijwerkingen (bijv. hoest).

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Hypertensie

Perindopril is actief bij alle graden van hypertensie (licht, matig, ernstig). Er wordt daling van de systolische en diastolische bloeddrukken in zowel liggende als rechtstaande houding waargenomen. Perindopril verlaagt de perifere vaatweerstand, wat leidt tot een bloeddrukdaling. Als gevolg hiervan stijgt de perifere doorbloeding zonder een effect op het hartritme.

De renale doorbloeding neemt meestal toe, terwijl de glomerulaire filtratie (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 van de bloeddruk bereikt binnen één maand en deze blijft bestaan zonder het optreden van tachyfylixie. Het stopzetten van de behandeling leidt niet tot een reboundeffect.

Perindopril vermindert hypertrofie van de linkerventrikel.

**PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE TEVA 8 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 18 oktober 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 18

Bij de mens bleek perindopril vasodilerende 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, placebogecontroleerd klinisch onderzoek dat 4 jaar heeft geduurd.

Twaalfduizend tweehonderd en achttien (12.218) patiënten ouder dan 18 jaar werden gerandomiseerd op perindopril 8 mg (n=6.110) of placebo (n=6.108) 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 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 werkzaamheids criterium was het samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, niet-dodelijk myocardinfarct en/of hartstilstand met succesvolle reanimatie. Behandeling met perindopril 8 mg eenmaal daags resulteerde in de significante absolute reductie in het primaire eindpunt van 1,9% (relatieve risico reductie van 20%, (95% CI [9,4; 28,6] – p < 0,001).

In patiënten met een myocardinfarct en/of coronaire revascularisatie in de voorgeschiedenis was de absolute risico reductie in het primaire eindpunt 2,2%, wat een relatieve risico reductie 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 95^e 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

PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE TEVA 8 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 18 oktober 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 19

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.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening, verloopt de absorptie van perindopril snel en de piekconcentratie is binnen 1 uur volledig. De plasmahalfwaardetijd van perindopril is 1 uur.

Perindopril is een pro-drug. Zevenentwintig procent van de toegediende dosis perindopril bereikt de bloedstroom als de actieve metaboliet perindopriilaat. Behalve het actieve perindopriilaat, ontstaat 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 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 bedraagt ongeveer 0,2 l/kg voor vrij perindopriilaat. De eiwitbinding 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

**PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE TEVA 8 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 18 oktober 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 20

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 nierfalen. Bij nierinsufficiëntie is er een dosisaanpassing wenselijk, afhankelijk van de graad van nierinsufficiëntie (creatinineklaring).

Dialyseklaring van perindopriilaat is gelijk aan 70 ml/min.

De farmacokinetische eigenschappen van perindopril zijn gewijzigd bij patiënten met cirrose: hepatische klaring van de moedermoleculen is gehalveerd. Echter, de hoeveelheid gevormd van de actieve metaboliet perindopriilaat is niet verminderd en daarom is er geen aanpassing van de dosering noodzakelijk (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

Reproductiviteitstoxicologische 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 peri- en postnatale mortaliteit. De vruchtbaarheid werd noch bij mannelijke, noch bij vrouwelijke ratten aangetast.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat

Microkristallijne cellulose (E460)

Natriumwaterstofcarbonaat

Colloïdaal siliciumdioxide (watervrij)

Magnesiumstearaat (E572)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

**PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE TEVA 8 MG
tabletten**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 18 oktober 2022

Bladzijde : 21

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies

PVC/PE/PVDC/Al blisterverpakkingen in een kartonnen doosje.

Perindopril tert-butylamine Teva 8 mg is verpakt in blisterverpakkingen à 7, 14, 28, 30, 50, 60, 90 en 100 tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzonderheden.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 101126

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 september 2008
Datum van laatste verlenging: 9 december 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2 t/m 4.6 en 4.8 t/m 5.3: 2 september 2022

**PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE TEVA 8 MG
tabletten**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 18 oktober 2022

Bladzijde : 22

1022.7v.LD