


Perindopril tert-butylamine Aurobindo 8 mg, tabletten RVG 105836	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2301 Pag. 1 van 18

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Perindopril tert-butylamine Aurobindo 8 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere tablet bevat 8 mg perindopril tert-butylamine, overeenkomend met 6,676 mg perindopril.
Hulpstof met bekend effect: 118,660 mg lactose

Voor een volledig lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Wit tot gebroken wit gekleurde, biconvex ronde, ongecoate tabletten met debossing "D" aan de ene kant en "5" & "9" aan weerszijden van de breuk lijn op een andere zijde. De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypertensie:
Behandeling van hypertensie

Stabiel coronair vaatlijden:
Vermindering van het risico op cardiale events 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 Aurobindo kan gebruikt worden in monotherapie of in combinatie met andere klassen van antihypertensive therapie (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

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

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 wordt

Perindopril tert-butylamine Aurobindo 8 mg, tabletten RVG 105836	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2301 Pag. 2 van 18

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

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

Bij hypertensiepatiënten bij wie de diuretica niet kunnen worden stopgezet, dient de behandeling met Perindopril tert-butylamine Aurobindo opgestart te worden in een dosis van 2 mg. De nierfunctie en de kaliumconcentratie in het serum dienen gecontroleerd te worden. De volgende dosis Perindopril tert-butylamine Aurobindo 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 een maand, en vervolgens tot 8 mg indien nodig afhankelijk van de nierfunctie (zie tabel hieronder).

Stabiel coronair vaatlijden

Perindopril tert-butylamine Aurobindo 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 de eerste week eenmaal daags 2 mg te krijgen, en de daaropvolgende week 4 mg eenmaal daags, voordat de dosis, afhankelijk van de nierfunctie (zie Tabel 1 “Dosisaanpassing bij nierinsufficiëntie”), wordt verhoogd tot 8 mg eenmaal daags. De dosis dient alleen verhoogd te worden als de voorafgaande lagere dosering goed wordt verdragen.

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 perindoprielaat bij dialyse bedraagt 70 ml/min. Bij patiënten onder hemodialyse, dient de dosis ingenomen te worden na de dialyse.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Perindopril tert-butylamine Aurobindo 8 mg, tabletten RVG 105836	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2301 Pag. 3 van 18

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

Pediatrie 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 is aanbevolen om Perindopril tert-butylamine Aurobindo eenmaal daags in de ochtend vóór een maaltijd in te nemen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor een andere ACE-remmer;
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem geassocieerd met een eerdere behandeling met een ACE-remmer;
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem;
- Tweede en derde zwangerschapstrimester (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Het gelijktijdig gebruik van Perindopril tert-butylamine Aurobindo met aliskiren-bevattende geneesmiddelen 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. De behandeling met perindopril mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie ook rubriek 4.4 en 4.5).
- Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken (zie rubriek 4.5);
- Aanzienlijke bilaterale arteria renalis stenose of stenose van de arterie naar één enkele functionerende nier (zie rubriek 4.4).


4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Stabiel coronair vaatlijden

Als zich in de eerste maand van de behandeling met Perindopril tert-butylamine Aurobindo 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, bijv. door 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 volgen (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.

Perindopril tert-butylamine Aurobindo 8 mg, tabletten RVG 105836	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2301 Pag. 4 van 18

Indien hypotensie optreedt, dient de patiënt in rugligging te worden geplaatst en dient, indien nodig, een intraveneus infuus van een natrium chloride 9 mg/ml (0.9%) oplossing toegediend te worden. 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 een bijkomende verlaging van de systemische bloeddruk optreden met Perindopril tert-butylamine Aurobindo. Dit effect is te verwachten en vormt gewoonlijk geen reden om de behandeling te staken. Als de hypotensie symptomatisch wordt, kan een dosisverlaging of een stopzetting van behandeling met Perindopril tert-butylamine Aurobindo nodig zijn.

Aorta- en mitralisstenose / hypertrofische cardiomyopathie

Evenals andere ACE-remmers, dient Perindopril tert-butylamine Aurobindo met voorzichtigheid te worden toegediend bij patiënten met mitralisstenose 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 tert-butylamine Aurobindo aangepast te worden volgens de creatinineklaring van de patiënt (zie rubriek 4.2) en vervolgens in functie van de respons van de patiënt op de behandeling. Routinecontroles monitoring van kalium en creatinine maken deel uit van de normale medische praktijk bij 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 verdere verstoring van de nierfunctie. Acute nierinsufficiëntie, gewoonlijk reversibel, is in deze situatie gerapporteerd.

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

Sommige hypertensieve patiënten zonder pre-existent renovasculair lijden ontwikkelden stijgingen in de bloedureumspiegels en serum creatininespiegels, die gewoonlijk licht en voorbijgaand zijn, vooral als Perindopril tert-butylamine Aurobindo werd toegediend samen met een diureticum. Dit is meer waarschijnlijk bij patiënten met pre-existent nierstoornissen. Er kan een dosisverlaging en/of een stopzetting van het diureticum en/of van Perindopril tert-butylamine Aurobindo 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 overwogen te worden om een ander type dialysemembraan of een andere klasse antihypertensiva te gebruiken.

Perindopril tert-butylamine Aurobindo 8 mg, tabletten RVG 105836	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2301 Pag. 5 van 18

Niertransplantatie

Er is geen ervaring met de toediening van Perindopril tert-butylamine Aurobindo bij patiënten met een recente niertransplantatie.

Renovasculaire hypertensie

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

Overgevoeligheid/Angio-oedeem

Angio-oedeem van het gezicht, de ledematen, de lippen, de slijmvliezen, de tong, de glottis en/of de larynx werden zelden gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met ACE-remmers, waaronder Perindopril tert-butylamine Aurobindo (zie rubriek 4.8). Dit effect kan optreden gedurende de hele behandeling. In dergelijke gevallen dient Perindopril tert-butylamine Aurobindo 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 gezicht 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 de tong, de glottis of de larynx betrokken is, waarbij er een risico bestaat op een obstructie van de luchtwegen, dient er direct een noodbehandeling te worden ingesteld. 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 dat geen verband hield met een behandeling met ACE-remmers, kunnen een verhoogd risico lopen op angio-oedeem als ze een ACE-remmer krijgen (zie rubriek 4.3).

Zelden is melding gemaakt van intestinale angio-oedeem bij patiënten die werden behandeld met ACE-remmers. Deze patiënten vertoonden abdominale pijn (met of zonder misselijkheid of braken); in sommige gevallen was er niet eerder sprake van angio-oedeem in het gezicht en was het C-1 esterase peil normaal. Angio-oedeem werd gediagnosticeerd met behulp van onderzoeken zoals een abdominale CT-scan, echografie of tijdens een operatie en de symptomen verdwenen na het stoppen met de ACE-remmer. Intestinaal angio-oedeem moet worden opgenomen in de differentiaal diagnose bij patiënten met ACE-remmers die abdominale pijn vertonen.

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege een verhoogd risico op angio-oedeem. Behandeling met sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis perindopril worden gestart. Behandeling met perindopril mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.5).

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

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

Perindopril tert-butylamine Aurobindo 8 mg, tabletten RVG 105836	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2301 Pag. 6 van 18

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 zijn 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 bekend. Patiënten onder behandeling van ACE-remmers die geelzucht of een uitgesproken stijging van de leverenzymen ontwikkelen, moeten de behandeling met de ACE-remmer staken en een passende 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 neutropenie op. Perindopril tert-butylamine Aurobindo dient met uiterste voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met vasculaire collageenziekten, die onder behandeling zijn met immunosuppressiva, die een behandeling met allopurinol of procaïnamide ondergaan, of een combinatie van deze complicerende factoren, vooral in geval van een pre-existente verstoorde nierfunctie. Sommige van deze patiënten ontwikkelden ernstige infecties, die in een klein aantal gevallen niet reageerden op een intensieve antibioticatherapie. Als Perindopril tert-butylamine Aurobindo gebruikt wordt bij dergelijke patiënten, dan wordt een periodieke controle 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.


Evenals het geval is bij andere ACE-remmers, kan de bloeddrukverlagende werking van Perindopril tert-butylamine Aurobindo minder effectief zijn bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten, wellicht als gevolg van de hogere prevalentie van een lage-renine status in de negroïde hypertensieve populatie.

Hoest

Hoest is gerapporteerd bij het gebruik van ACE-remmers. De hoest is typisch niet-productief, aanhoudend en verdwijnt na stopzetting van de behandeling. Door ACE-remmers geïnduceerde hoest dient te worden meegenomen 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 tert-butylamine Aurobindo 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 deze te wijten is aan dit mechanisme, dan kan deze gecorrigeerd worden door volume-expansie.

Perindopril tert-butylamine Aurobindo 8 mg, tabletten RVG 105836	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2301 Pag. 7 van 18

Serumkalium

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

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 tert-butylamine Aurobindo wordt gewoonlijk niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

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

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

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd. ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

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

Gedurende zwangerschap moet er niet begonnen worden met ACE-remmers. Tenzij een behandeling met ACE-remmers essentieel wordt bevonden moeten patiënten die een zwangerschap plannen overgaan op een andere anti-hypertensie behandeling welke een vastgesteld en veilig profiel heeft voor gebruik tijdens zwangerschap. Indien zwangerschap wordt gediagnosticeerd moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt worden en, indien van toepassing, moet er gestart worden met een andere therapie (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Hulpstoffen

Lactose

Perindopril tert-butylamine Aurobindo tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen als galactose intolerantie, Totale lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie zouden dit geneesmiddel niet moeten gebruiken.

Perindopril tert-butylamine Aurobindo 8 mg, tabletten RVG 105836	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2301 Pag. 8 van 18

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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).

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 van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit toe.

Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen

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

Extracorporale behandelingen

Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken, zoals dialyse of hemofiltratie met bepaalde hogefluxmembranen (bijv. polyacrylonitrilmembranen) en aferese 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.

Sacubitril/valsartan

Gelijktijdig gebruik van perindopril met sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd omdat de gelijktijdige remming van neprilysine en ACE het risico van angio-oedeem kan verhogen. Behandeling met sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na het innemen van de laatste dosis perindopril worden gestart. Behandeling met perindopril mag er niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubrieken 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 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

Perindopril tert-butylamine Aurobindo 8 mg, tabletten RVG 105836	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2301 Pag. 9 van 18

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

Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen

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

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers

Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met perindopril worden behandeld. Kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers kunnen een significante verhoging van het serumkalium veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van cilazapril met andere middelen die het serumkalium verhogen, zoals trimethoprim en co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), omdat bekend is dat trimethoprim een kaliumsparende diureticum is zoals amiloride. Daarom wordt een combinatie van perindopril en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is, moeten deze middelen met voorzichtigheid gebruikt worden, met regelmatige controle van de serumkaliumspiegel.

Lithium

Er zijn reversibele stijgingen van de serumlithiumspiegels en de toxiciteit van lithium gerapporteerd tijdens een gelijktijdige toediening van lithium en ACE-remmers. Het gebruik van Perindopril tert-butylamine Aurobindo in combinatie met lithium wordt niet aanbevolen, maar als de combinatie noodzakelijk blijkt te zijn, dienen de serumlithiumspiegels zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik waarbij speciale zorg nodig is:

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 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.

Perindopril tert-butylamine Aurobindo 8 mg, tabletten RVG 105836	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2301 Pag. 10 van 18

Niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) inclusief aspirine ≥ 3 g/dag

Als ACE-remmers gelijktijdig gebruikt worden met niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (bijv. acetylsalicylic zuur bij een anti-inflammatoir doseringsregime, 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 op verslechtering van de nierfunctie, met daarbij mogelijk acuut nierfalen en een verhoging van het serumkalium met name bij patiënten met een pre-existente verslechterde 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 het aanvangen van een gelijktijdige behandeling, en periodiek hierna.

Ciclosporine

Hyperkaliëmie kan voorkomen tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en ciclosporine. Controle van de serumkaliumspiegel wordt aanbevolen.

Heparine

Hyperkaliëmie kan voorkomen tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en heparine. Controle van de serumkaliumspiegel wordt aanbevolen.

Gelijktijdig gebruik waarbij 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 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).

Sympathomimetica

Sympathomimetica kunnen de antihypertensieve effecten van ACE-remmers verminderen.


Goud

Nitritoïde reacties (symptomen waaronder overmatig blozen, nausea, braken en hypotensie) zijn zelden waargenomen bij patiënten die behandeld worden met een goudinjectie (sodium aurothiomalate) en een gelijktijdig gebruik van een behandeling met een ACE-remmer, waaronder perindopril.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Perindopril tert-butylamine Aurobindo 8 mg, tabletten RVG 105836	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2301 Pag. 11 van 18

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 afdoende; echter een klein verhoogd risico kan niet worden uitgesloten. Tenzij vervolghtherapie met ACE-remmers van belang wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen overstappen op een alternatieve anti-hypertensie behandeling welke een veilig profiel voor het gebruik bij zwangerschap waarborgen. 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 het tweede en derde trimester blijkt foetotoxiciteit bij de mens te veroorzaken (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, vertraging van de verbening van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) (zie rubriek 5.3). Indien blootstelling aan een ACE-remmer heeft plaatsgevonden vanaf het tweede trimester van de zwangerschap 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

Aangezien geen informatie geen informatie bekend is met betrekking tot het gebruik van perindopril gedurende borstvoeding, wordt Perindopril tert-butylamine Aurobindo niet aanbevolen en hebben andere behandelingen met een beter vastgesteld veiligheidsprofiel de voorkeur tijdens borstvoeding, met name wanneer het gaat om het voeden van pasgeboren of te vroeg geboren baby's.

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 tert-butylamine Aurobindo heeft niet direct invloed op de rijvaardigheid en het bedienen van machines, maar individuele reacties die zijn gerelateerd aan een lage bloeddruk, kunnen bij sommige patiënten voorkomen, met name in het begin van de behandeling of in combinatie met een andere bloeddrukverlager. Dientengevolge kan de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen verminderd zijn.

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 klinische trials en/of post-marketing gebruik tijdens de behandeling met perindopril en zijn geklasseerd volgens de volgende frequentie: Zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1000, <1/100); zelden (>1/10000, <1/1000); zeer zelden (<1/10000), onbekend (kan op basis van de beschikbare data niet worden vastgesteld).


MedDRA Systeem/orgaanklasse	<u>Bijwerkingen</u>	<u>Frequentie</u>
--------------------------------	---------------------	-------------------

Perindopril tert-butylamine Aurobindo 8 mg, tabletten RVG 105836	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2301 Pag. 12 van 18

MedDRA Systeem/orgaanklasse	<u>Bijwerkingen</u>	<u>Frequentie</u>
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*
<u>Psychische stoornissen</u>	Stemmingswisselingen	Soms
	Slaapstoornis	Soms
	Depressie	Soms
<u>Zenuwstelselaandoeningen</u>	Duizeligheid	Vaak
	Hoofdpijn	Vaak
	Paresthesie	Vaak
	Vertigo	Vaak
	Somnolentie	Soms*
	Syncope	Soms*
	Verwardheid	Zeer zelden
<u>Oogaandoeningen</u>	Gezichtsstoornissen	Vaak
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Tinnitus	Vaak
<u>Hartaandoeningen</u>	Palpitaties	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
<u>Bloedvataandoeningen</u>	Hypotensie (en aan hypotensie gerelateerde effecten)	Vaak
	Vasculitis	Soms*
	Blozen	Zelden
	Beroerte, mogelijk secundair aan excessieve hypotensie bij patiënten met een hoog risico (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden
	Fenomeen van Raynaud	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoesten	Vaak
	Dyspneu	Vaak

Perindopril tert-butylamine Aurobindo 8 mg, tabletten RVG 105836	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2301 Pag. 13 van 18

MedDRA Systeem/orgaanklasse	<u>Bijwerkingen</u>	<u>Frequentie</u>
	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	Pruritis	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	Spiërkrampen	Vaak
	Artralgie	Soms*
	Myalgie	Soms*
Nier- en urinewegaandoeningen	Nierinsufficiëntie	Soms
	Anurie/oligurie	Zelden
	Acuut nierfalen	Zelden
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Erectiele disfunctie	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Astenie	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*

Perindopril tert-butylamine Aurobindo 8 mg, tabletten RVG 105836	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2301 Pag. 14 van 18

** 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 de 6122 perindopril patiënten en 12 (0,2%) van de 6107 placebo patiënten. Bij 6 met perindopril behandelde patiënten werd hypotensie waargenomen, bij 3 patiënten angio-oedeem en bij 1 patiënt plotselinge hartstilstand. 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 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 omvatten: hypotensie, circulatoire shock, elektrolytenstoornissen, nierfalen, hyperventilatie, tachycardie, palpitaties, bradycardie, duizeligheid, angst en hoest.

De aanbevolen behandeling van overdosering is een intraveneus infuus met een 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 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 functies, de serumelektrolyten en de creatininespiegels dienen continu gevolgd te worden.


5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: ACE-remmer

ATC code: C09A A04

Perindopril remt het enzym dat angiotensine I omzet in angiotensine II (angiotensine-converting enzyme - 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 reninesecretie) en tot een verminderde secretie van aldosteron. Aangezien ACE bradykinine inactieveert, leidt de remming 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

Perindopril tert-butylamine Aurobindo 8 mg, tabletten RVG 105836	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2301 Pag. 15 van 18

werking van de ACE-remmers en ten dele verantwoordelijk is voor sommige bijwerkingen hiervan (bijv. hoest).

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

Hypertensie

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 glomerulaire filtratie rate (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 tachyfylixie.

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 additieve type. De combinatie van een ACE-remmer en een thiazide vermindert ook het risico op hypokaliëmie die is 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 van ouder dan 18 jaar werden gerandomiseerd op perindopril 8 mg (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 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 een significante absolute reductie in het primaire eindpunt van 1,9%, wat overeenkomt met een relatieve risicoreductie van 20% (95% CI [9.4; 28.6] - p<0.001).

Perindopril tert-butylamine Aurobindo 8 mg, tabletten RVG 105836	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2301 Pag. 16 van 18

Bij patiënten met een myocardinfarct en/of revascularisatie in de voorgeschiedenis was de absolute 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 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 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 gegevens

Absorptie

Perindopril tert-butylamine Aurobindo 8 mg, tabletten RVG 105836	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2301 Pag. 17 van 18

Na orale toediening, verloopt de absorptie van perindopril snel en de piekconcentratie is binnen 1 uur volledig. De biologische beschikbaarheid is 65 tot 70%. Perindopril is een pro-drug. Zevenentwintig procent van de toegediende dosis perindopril bereikt de bloedstroom als de actieve metaboliet perindopriilaat. Naast actief perindopriilaat levert perindopril vijf metabolieten op, allemaal inactief. De plasmahalfwaardetijd van perindopril is gelijk aan 1 uur. De piekplasmaconcentratie van perindopriilaat wordt binnen 3 tot 4 uur bereikt.

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

Er is een linear verband aangetoond tussen de dosis perindopril en de plasmablootstelling hiervan.

Distributie

Het distributievolume bedraagt ongeveer 0,2 l/kg voor ongebonden perindopriilaat. De binding van perindopriilaat is gering (de binding van perindopriilaat aan angiotensine convertering enzyme is minder dan 30%), 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

De eliminatie van perindopril is verminderd bij ouderen, 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 kinetiek van perindopril is gewijzigd bij patiënten met cirrose: de hepatische klaring van de moedermolecule is gehalveerd. Echter, de hoeveelheid gevormd perindopriilaat is niet verminderd zodat geen dosisaanpassing is vereist (zie rubriek 4.2 en 4.4).

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 mutageniciteit waargenomen in *in vitro* of *in vivo* studies.


De reproductieve toxicologische studies (ratten, muizen, konijnen en apen) toonden geen tekens van embryotoxiciteit of teratogeniciteit. Echter, de angiotensine converterende enzymremmers als klasse, bleken nadelige effecten te hebben op de late foetale ontwikkeling. Bij knaagdieren en konijnen gaf dit aanleiding tot foetaal overlijden en congenitale afwijkingen (nierletsels), als ook 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

Lactose

Perindopril tert-butylamine Aurobindo 8 mg, tabletten RVG 105836	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2301 Pag. 18 van 18

Microkristallijne cellulose (E460)
Colloïdaal siliciumdioxide (E551)
Magnesiumstearaat (E572)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.
Na de eerste opening van het aluminium zakje: 60 dagen

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht en licht.
Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC / PVDC/ Aluminium blisterverpakking verpakt in een foliezakje met droogmiddelpatroon.
Elk foliezakje bevat 28 of 30 tabletten.
Verpakkingsgrootten: 28, 30, 56, 60, 84, 90, 112 en 120 tabletten
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Nederland

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

RVG 105836

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 augustus 2010
Datum van laatste hernieuwing: 30 april 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.1: 1 januari 2023