

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Perindopril tert-butylamine Glenmark 8 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 8 mg perindopril tert-butylamine zout, overeenkomend met 6,676 mg perindopril.

Hulpstof met bekend effect: 125,56 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Witte, ronde, biconvexe tabletten met "PP" gegraveerd aan één zijde en "8" aan de andere. Tabletafmetingen: 8,00 ± 0,10 mm

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypertensie:

Behandeling van hypertensie

Stabiel coronair vaatlijden:

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosis moet voor elke patiënt individueel worden aangepast volgens het profiel van de patiënt (zie rubriek 4.4) en de bloeddrukcontrole.

Hypertensie:

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

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

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

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

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

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

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

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

Stabiel coronair vaatlijden:

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

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

Speciale patiëntengroepen

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:

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van perindopril is bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar 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 tabletten eenmaal per dag in te nemen, 's morgens voor de maaltijd.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem geassocieerd met een eerdere behandeling met een ACE-remmer (zie rubriek 4.4).
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6).
- Het gelijktijdig gebruik van perindopril met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. Behandeling met perindopril mag er 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 een episode van instabiele angina pectoris (al dan niet ernstig) voordoet, dient een zorgvuldige inschatting van het voordeel/risico plaats te vinden, alvorens de behandeling wordt voortgezet.

Hypotensie:

ACE-remmers kunnen een bloeddrukdaling teweegbrengen. Symptomatische hypotensie komt zelden voor bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie en zal eerder voorkomen bij patiënten met volumedepletie bijvoorbeeld ten gevolge van behandeling met diuretica, een zoutarme voeding, dialyse, diarree of braken, of bij patiënten met een ernstige renine-afhankelijke hypertensie (zie rubriek 4.5)

en 4.8). Bij patiënten met symptomatisch hartfalen, met of zonder geassocieerde nierinsufficiëntie, werd symptomatische hypotensie waargenomen. Dit zal het meest waarschijnlijk optreden bij patiënten met een ernstigere graad van hartfalen, wat blijkt uit het gebruik van hoge doses lisdiuretica, hyponatriëmie of functionele nierinsufficiëntie. Bij patiënten met een verhoogd risico op symptomatische hypotensie moet men het opstarten van de behandeling en de dosisaanpassing strikt opvolgen (zie rubriek 4.2 en 4.8). Deze voorzorgsmaatregelen gelden ook voor patiënten met ischemisch hart- of cerebrovasculaire ziekte waarbij een overmatige bloeddrukdaling aanleiding zou kunnen geven tot een myocardinfarct of een cerebrovasculair accident.

Indien hypotensie optreedt, dient de patiënt in rugligging gelegd te worden en, indien nodig, dient een intraveneus infuus van een natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9%) aangelegd 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 er een bijkomende verlaging van de systemische bloeddruk optreden met Perindopril.

Dit effect is verwacht en is gewoonlijk geen reden om de behandeling stop te zetten. Als de hypotensie symptomatisch wordt, kan er een dosisverlaging of een stopzetting van behandeling met Perindopril nodig zijn.

Aorta- en mitralisklepstenose / hypertrofische cardiomyopathie:

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

Nierinsufficiëntie:

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

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

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

Patiënten onder hemodialyse:

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

Niertransplantatie:

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

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

Angio-oedeem geassocieerd met larynxoedeem kan fataal zijn. Als er betrokkenheid is van de tong, de glottis of de larynx, waarbij er een risico bestaat op een obstructie van de luchtwegen, dient er dringend een behandeling ingesteld te worden. Deze kan bestaan uit de toediening van adrenaline en/of het behoud van open luchtwegen. De patiënt dient onder strikt medisch toezicht geplaatst te worden tot de symptomen volledig en langdurig verdwenen zijn.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem die geen verband hielden met een behandeling met ACE-remmers, kunnen een verhoogd risico lopen op angio-oedeem als ze een ACE-remmer krijgen (zie rubriek 4.3).

Intestinaal angio-oedeem is zelden gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met ACE-remmers. Deze patiënten vertoonden buikpijn (al dan niet met misselijkheid of braken); in sommige gevallen was er geen voorafgaand faciaal angio-oedeem en was de C-1-esterasespiegel normaal. Het angio-oedeem werd gediagnosticeerd middels onderzoek, waaronder CT-scan of echografie van het abdomen of bij chirurgie en de symptomen verdwenen nadat werd gestopt met het gebruik van de ACE-remmer.

Bij de differentiële diagnose van patiënten die bij gebruik van ACE-remmers buikpijn krijgen, moet worden gedacht aan de mogelijk van intestinaal angio-oedeem.

De combinatie van ACE-remmers met sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd wegens het verhoogde risico van angio-oedeem. 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 rubriek 4.3 en 4.5).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine kan leiden tot een verhoogd risico op angio-oedeem (bijv. zwelling van de luchtwegen of de tong, met of zonder ademhalingsproblemen) (zie rubriek 4.5). Voorzichtigheid moet worden betracht als racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine worden ingesteld bij patiënten die reeds een ACE-remmer gebruiken.

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

Zelden hebben patiënten die ACE-remmers gebruikten gedurende een (LDL)-afereze met dextraansulfaat levensbedreigende anafylactoïde reacties ondervonden. Deze reacties werden vermeden door tijdelijke stopzetting van de behandeling met ACE-remmers vóór iedere afereze.

Anafylactoïde reacties tijdens desensibilisatie:

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

Leverinsufficiëntie:

In zeldzame gevallen werden ACE-remmers geassocieerd met een syndroom dat begint met cholestatische geelzucht en dat evolueert tot fulminante levernecrose en (soms) tot overlijden. Het mechanisme van dit syndroom is onbekend. Patiënten die ACE-remmers gebruiken en geelzucht of een duidelijke verhoging van de leverenzymen ontwikkelen dienen te stoppen met de ACE-remmer en de geëigende medische follow-up te 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 voorzorg 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 vooraf bestaande verstoorde nierfunctie. Sommige van deze patiënten ontwikkelden ernstige infecties, die in een klein aantal gevallen niet reageerden op een intensieve antibioticatherapie. Als perindopril gebruikt wordt bij dergelijke patiënten, is een periodieke monitoring van het aantal witte bloedcellen aanbevolen en dienen de patiënten gevraagd te worden om elk teken van infectie te rapporteren (bijvoorbeeld 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-reninestatus in de negroïde hypertensieve populatie.

Hoest:

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

Chirurgie/anesthesie:

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

Serumkalium

ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken door onderdrukking van aldosteron. Het effect is gewoonlijk niet significant bij patiënten met een normale nierfunctie. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie en/of patiënten die kaliumsupplementen (met inbegrip van een vervangingszout), kaliumsparende diuretica, trimethoprim of co-trimoxazol (ook wel trimethoprim/sulfamethoxazol genoemd) innemen, en met name bij patiënten die aldosteronantagonisten of angiotensine-receptorblokkers innemen, kan echter hyperkaliëmie optreden. Kaliumsparende diuretica en angiotensine-receptorblokkers moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die ACE-remmers krijgen en bij deze patiënten moeten het serumkalium en de nierfunctie worden gevolgd (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 zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een andere anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de behandeling met de ACE-remmer 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:

Vanwege de aanwezigheid van lactose dienen patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine kan tot een groter risico op angio-oedeem leiden (zie rubriek 4.4).

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

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en aliskiren, in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Geneesmiddelen die hyperkaliëmie induceren

Bepaalde geneesmiddelen of therapeutische klassen kunnen het optreden van hyperkaliëmie verhogen: aliskiren, kaliumzout, kaliumsparende diuretica, ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten, NSAID's, heparinen, immunosuppressiva als ciclosporine en tacrolimus, trimethoprim. De combinatie van deze geneesmiddelen verhoogt het risico op hyperkaliëmie.

Gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3):

Aliskiren

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

Extracorporeale 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 rubriek 4.3 en 4.4).

Gelijktijdig gebruik afgeraden (zie rubriek 4.4):

Aliskiren

Bij andere patiënten dan patiënten met diabetes of nierfunctiestoornis neemt het risico op hyperkaliëmie, verslechtering van de nierfunctie en 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, de kaliumspiegels en bloeddruk.

Estramustine:

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

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumhoudende vervangingszouten

Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normale waarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die worden behandeld met perindopril. Kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamtereën en amiloride), kaliumsupplementen of kaliumhoudende vervangingszouten kunnen leiden tot een significante stijging van het serumkalium. Ook moet voorzichtigheid worden betracht als perindopril wordt gecombineerd met andere geneesmiddelen die de serumkaliumspiegel verhogen, zoals trimethoprim en cotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), omdat bekend is dat trimethoprim zich net als amiloride als een kaliumsparend diureticum gedraagt. Daarom wordt de combinatie van perindopril met de bovenvermelde geneesmiddelen niet aanbevolen. Als concomitant gebruik geïndiceerd is, is voorzichtigheid geboden en moet het serumkalium vaak worden gecontroleerd.

Lithium

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

Gelijktijdig gebruik waarbij speciale zorg nodig is:

Ciclosporine

Hyperkaliëmie kan voorkomen bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met ciclosporine. Controle van het serumkalium wordt aanbevolen.

Heparine

Hyperkaliëmie kan voorkomen bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met heparine. Controle van het serumkalium wordt aanbevolen.

Antidiabetica (insulinen, orale hypoglycaemica):

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

Baclofen:

Verhoogd antihypertensief effect. Monitor de bloeddruk en pas zo nodig de dosering van het antihypertensivum 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 (creatinespiegels) worden gecontroleerd tijdens de eerste paar weken van behandeling met ACE-remmers.

Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) inclusief aspirine \geq 3 g/dag

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

Gelijktijdig gebruik waarbij enige voorzichtigheid geboden is:

Antihypertensiva en vasodilatoren

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

Gliptinen (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine):

Verhoogd risico op angio-oedeem, als gevolg van verminderde activiteit van dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV) veroorzaakt door het 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 houden in: rood worden in het gezicht, misselijkheid, braken en hypotensie) zijn zelden gemeld bij patiënten in behandeling met een goudinjectie (natrium aurothiomalaat) en gelijktijdig gebruik van een behandeling met een ACE-remmer 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 rubriek 4.3 en 4.4).

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar de kans op teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename in het risico kan echter niet worden uitgesloten. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een andere anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de ACE-remmer therapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie. Het is bekend dat blootstelling aan ACE-remmers gedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydramnïe, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie ook rubriek 5.3).

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

Borstvoeding:

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

Vruchtbaarheid:

Er was geen effect op de reproductieve prestatie of vruchtbaarheid.

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

Perindopril heeft geen rechtstreekse invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, maar individuele reacties die te maken hebben met lage bloeddruk kunnen bij sommige patiënten optreden, vooral aan het begin van de behandeling of in combinatie met een ander anti-hypertensivum.

Als gevolg daarvan kan de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen verzwakt 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 worden gerapporteerd in klinische studies 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. Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen werden waargenomen met perindopril tijdens klinische onderzoeken en/of na het op de markt brengen en zijn geklasseerd volgens de volgende frequentie:

Zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Eosinofilie	Soms*
	Agranulocytose of pancytopenie	Zeer zelden
	Verminderd hemoglobine en hematocriet	Zeer zelden
	Leukopenie/neutropenie	Zeer zelden
	Hemolytische anemie bij patiënten met een congenitale deficiëntie van 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	Gezichtsstoornissen	Vaak
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Tinnitus	Vaak
Hartaandoeningen	Palpataties	Soms*
	Tachycardie	Soms*
	Angina pectoris (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden
	Aritmie	Zeer zelden
	Myocardinfarct, mogelijk secundair aan excessieve hypotensie bij patiënten met een hoog risico (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden
Bloedvataandoeningen	Hypotensie (en aan hypotensie gerelateerde effecten)	Vaak
	Vasculitis	Soms*
	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
	Rinitis	Zeer zelden
Maagdarmsstelselaandoeningen	Buikpijn	Vaak
	Constipatie	Vaak
	Diarree	Vaak
	Dysgeusie	Vaak
	Dyspepsie	Vaak
	Misselijkheid	Vaak
	Braken	Vaak
	Droge mond	Soms
	Pancreatitis	Zeer zelden
Lever- en galaandoeningen	Cytolitische of cholestatische hepatitis (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden

Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus	Vaak
	Huiduitslag	Vaak
	Urticaria (zie rubriek 4.4)	Soms
	Angio-oedeem van het gezicht, de extremiteiten, lippen, slijmvliezen, tong, glottis en/of larynx (zie rubriek 4.4)	Soms
	Fotosensibiliteitsreacties	Soms*
	Pemfigoïd	Soms*
	Hyperhydrose	Soms
	Verergering van psoriasis	Zelden
	Erythema multiforme	Zeer zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierkrampen	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	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 waren opgemerkt aan de hand van spontane rapportage*

Klinisch onderzoek:

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via 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 de ACE-remmers kunnen omvatten: hypotensie, circulatoire shock, elektrolytenstoornissen, nierinsufficiëntie, hyperventilatie, tachycardie, palpitaties, bradycardie, duizeligheid, angst en hoest.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: ACE-remmers, perindopril
ATC code: C09A A04.

Werkingsmechanisme

Perindopril remt het enzym dat angiotensine I omzet in angiotensine II (Angiotensine Converterend Enzym - ACE). Het converterend enzym, of kinase, is een exopeptidase dat angiotensine I omzet in het vaatvernauwende angiotensine II, en dat het vaatverwijdende bradykinine afbreekt tot een inactief heptapeptide.

Remming van het ACE leidt tot een afname van de plasmaspiegels van angiotensine II, wat leidt tot een verhoging van de renineactiviteit in het plasma (door remming van de negatieve feedback van de renineafgifte) en verminderde secretie van aldosteron. Omdat ACE ook bradykinine inactieveert, leidt de inhibitie van ACE ook tot een verhoogde activiteit van de circulerende en lokale kallikreïne-kinine systemen (en

daarom ook tot de activering van het prostaglandine systeem). Het is mogelijk dat dit mechanisme bijdraagt tot de bloeddrukverlagende werking van de ACE-remmers en ten dele verantwoordelijk is voor sommige van hun bijwerkingen (bijv. Hoest).

Perindopril werkt via zijn actieve 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 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 filtratiesnelheid (GFR) gewoonlijk onveranderd blijft. De antihypertensieve activiteit is maximaal tussen 4 en 6 uur na een eenmalige dosis en blijft gedurende minstens 24 uur behouden: de daleffecten zijn ongeveer 87-100 % van de piekeffecten.

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

Perindopril vermindert de hypertrofie van het linkerventrikel.

Bij de mens bleek perindopril 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.

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

Het belangrijkste werkzaamheids criterium was het samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, niet dodelijk myocardinfarct en/of hartstilstand met succesvolle reanimatie. Behandeling met perindopril 8 mg (overeenkomend met 10 mg perindopril arginine) eenmaal daags resulteerde in een significante absolute reductie in het primaire eindpunt van 1,9%, wat overeenkomt met een relatieve risicoreductie van

20% (95%BI [9,4; 28,6] - $p < 0,001$). In patiënten met een myocardinfarct en/of revascularisatie in de voorgeschiedenis was de absolute risicoreductie in het primaire eindpunt 2,2 %, wat een relatieve risicoreductie van 22,4 % betekent (95%BI [12,0; 31,6] - $p < 0,001$) ten opzichte van placebo.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van perindopril bij kinderen en adolescenten tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. In een open, niet-vergelijkende klinische studie bij 62 kinderen van 2 tot 15 jaar met hypertensie en met een glomerulaire filtratiesnelheid > 30 ml/min/1,73 m², kregen de patiënten perindopril met een gemiddelde dosering van 0,07 mg/kg. De dosis was individueel aangepast aan het profiel van de patiënt en de respons van de bloeddruk tot een maximale dosis van 0,135 mg/kg/dag. Er waren 59 patiënten die de periode van drie maanden voltooiden, 36 patiënten voltooiden de verlengde periode van het onderzoek, dat wil zeggen ze werden ten minste 24 maanden gevolgd (gemiddelde studieduur: 44 maanden).

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

Meer dan 75% van de kinderen had een systolische en diastolische bloeddruk onder het 95e percentiel bij hun laatste beoordeling. De veiligheid was overeenkomend met het bekende veiligheidsprofiel van perindopril.⁷

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) - gegevens uit klinische studies:

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

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

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

Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten. ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen bij patiënten met diabetische nefropathie.

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

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

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

Na orale toediening is de absorptie van perindopril snel en wordt de piekconcentratie na 1 uur bereikt.

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 perindoprilaat. Behalve het actieve perindoprilaat, ontstaan uit perindopril vijf metabolieten, alle inactief. De piekplasmaconcentratie van perindoprilaat wordt bereikt binnen 3 tot 4 uur.

Aangezien de inname van voedsel de omzetting in perindoprilaat vermindert en daarmee ook de biologische beschikbaarheid, dient Perindopril oraal te worden toegediend in een eenmalige dagelijkse dosis, 's morgens voor de maaltijd.

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

Distributie

Het distributievolume van vrij perindoprilaat bedraagt ongeveer 0,2 l/kg. De proteïnebinding van perindoprilaat aan plasmaproteïnen is 20%, hoofdzakelijk aan het angiotensine converterend enzym, maar is afhankelijk van de concentratie.

Eliminatie

Perindoprilaat 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 patiëntengroepen

De eliminatie van perindopril is verminderd bij bejaarden, en ook bij patiënten met hartfalen of nierinsufficiëntie. Bij nierinsufficiëntie is er een dosisaanpassing wenselijk, afhankelijk van de graad van nierinsufficiëntie (creatinineklaring). De klaring van perindoprilaat bij dialyse bedraagt 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 perindoprilaat 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 toxiciteitstudies (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. Maar de angiotensine converterend-enzym remmers als klasse bleken nadelige effecten te hebben op de laattijdige foetale ontwikkeling, wat aanleiding gaf tot foetaal overlijden en congenitale effecten bij knaagdieren en konijnen: er werden nierletsels waargenomen, alsook een toename van de peri- en postnatale mortaliteit. De vruchtbaarheid 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

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/aluminium blisterverpakkingen met 14, 20, 28, 30, 56, 60, 90 en 100 tabletten.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

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

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

Glenmark Arzneimittel GmbH,
Industriestr. 31, 82194 Gröbenzell,
Duitsland

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

RVG 33700

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 november 2007

Datum van hernieuwing van de vergunning: 28 juli 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 30 september 2021.