

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 2 mg perindopril erbumine, overeenkomend met 1,669 mg perindopril.
Elke tablet bevat 4 mg perindopril erbumine, overeenkomend met 3,338 mg perindopril.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

2 mg tabletten:

witte, ronde, biconvexe tabletten met ingegraveerde 2 aan één zijde

4 mg tabletten:

witte, ronde, biconvexe tabletten met breukstreep aan de ene zijde en een ingegraveerde 4 aan de andere zijde. De tablet kan in twee gelijke doseringen worden verdeeld.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypertensie:

Behandeling van hypertensie

Hartfalen:

Behandeling van symptomatisch hartfalen

Stabiel coronairlijden:

Vermindering van het risico op cardiale events bij patiënten met myocardinfarct en/of revascularisatie in de anamnese.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Het wordt aanbevolen perindopril erbumine eenmaal daags 's morgens voor de maaltijd in te nemen met een voldoende hoeveelheid vloeistof (bijv. water).

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

Hypertensie

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

De aanbevolen aanvangsdosis is 4 mg eenmaal daags 's morgens.

Patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteronsysteem (in het bijzonder renovasculaire hypertensie, zout- en/of volumedepletie, hartdecompensatie of ernstige hypertensie) kunnen een overmatige bloeddrukdaling doormaken na de eerste dosis. Bij dergelijke patiënten wordt een aanvangsdosis geadviseerd van 2 mg, en het begin van de behandeling moet onder medisch toezicht plaatsvinden.

Na een maand behandeling kan de dosis worden verhoogd tot 8 mg eenmaal daags.

Er kan symptomatische hypotensie optreden na het starten van de behandeling met perindopril erbumine; de kans hierop is groter bij patiënten die gelijktijdig met diuretica worden behandeld.

Daarom is waakzaamheid geboden, aangezien deze patiënten een volume- en/of zoutdepletie kunnen hebben.

Zo mogelijk moet het diureticum 2 à 3 dagen voor het begin van de therapie met perindopril erbumine worden gestaakt (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten met hypertensie bij wie de toediening van de diuretica niet kan worden gestaakt, moet de therapie met perindopril erbumine worden begonnen met een dosering van 2 mg. De nierfunctie en het serumkalium moeten worden gecontroleerd. De volgende dosis perindopril erbumine moet worden aangepast op geleide van de bloeddrukrespons. Zo nodig kan de behandeling met diuretica worden hervat. Bij oudere patiënten moet de behandeling worden begonnen met een dosis van 2 mg, die verder kan worden opgehoogd tot 4 mg na een maand en vervolgens zo nodig tot 8 mg, afhankelijk van de nierfunctie (zie tabel hieronder).

Symptomatisch hartfalen

Geadviseerd wordt om met perindopril erbumine, dat over het algemeen wordt gecombineerd met een niet-kaliumsparend diureticum en/of digoxine en/of een bètablokker, onder nauwlettend medisch toezicht te beginnen met een aanbevolen startdosis van 2 mg 's morgens. Deze dosis kan worden verhoogd in stappen van 2 mg met intervallen van minimaal 2 weken tot 4 mg eenmaal daags, als dit goed wordt verdragen.

De dosisaanpassing moet gebaseerd zijn op de klinische respons van de individuele patiënt.

Bij ernstig hartfalen en bij andere risicopatiënten (patiënten met nierinsufficiëntie en een neiging tot een verstoord elektrolytenevenwicht, patiënten die gelijktijdig worden behandeld met diuretica en/of vaatverwijdende middelen), moet de behandeling worden gestart onder zorgvuldige supervisie (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten met een hoog risico op symptomatische hypotensie, bijv. patiënten met zoutdepletie met of zonder hyponatriëmie, patiënten met hypovolemie of patiënten die met krachtige diuretica behandeld zijn, moeten de betrokken aandoeningen zo mogelijk worden gecorrigeerd vóór het begin van de behandeling met perindopril erbumine. Bloeddruk, nierfunctie en serumkalium moeten nauwgezet worden gecontroleerd, zowel vóór als tijdens de behandeling met perindopril erbumine (zie rubriek 4.4).

Stabiel coronair lijden

De behandeling met perindopril erbumine moet worden gestart met een dosis van 4 mg eenmaal daags gedurende twee weken, en daarna verhoogd tot 8 mg eenmaal daags, afhankelijk van de nierfunctie en mits de dosis van 4 mg goed wordt getolereerd.

Oudere patiënten moeten gedurende een week eenmaal daags 2 mg krijgen, en de volgende week 4 mg eenmaal daags, alvorens de dosis te verhogen tot 8 mg eenmaal daags, afhankelijk van de nierfunctie (zie

Tabel 1 'Dosisaanpassing bij nierinsufficiëntie'). De dosis mag alleen worden verhoogd als de voorgaande lagere dosis goed wordt verdragen.

Nierinsufficiëntie

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

Tabel 1: dosisaanpassing bij nierinsufficiëntie

creatinineklaring (ml/min)	aanbevolen dosis
$Cl_{CR} \geq 60$	4 mg daags
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg daags
$15 < Cl_{CR} < 30$	2 mg om de andere dag
Gedialyseerde patiënten*, $Cl_{CR} < 15$	2 mg op de dag van dialyse

* De klaring van perindoprielaat via dialyse is 70 ml/min. Patiënten onder hemodialyse moeten de dosis innemen na de dialyse.

Leverinsufficiëntie

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

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor een andere ACE-remmer of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Een voorgeschiedenis van angio-oedeem in verband met een eerdere behandeling met een ACE-remmer (zie rubriek 4.4);
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem;
- Het gelijktijdig gebruik van Perindopril erbumine met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
- 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);
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6);
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met Perindopril erbumine mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie ook rubriek 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Stabiel coronairlijden

Als er tijdens de eerste maand van de behandeling met perindopril een episode van instabiele angina pectoris (al dan niet ernstig) optreedt, moeten de voor- en nadelen voor de patiënt zorgvuldig worden afgewogen alvorens de behandeling wordt voortgezet.

Hypotensie

ACE-remmers kunnen een bloeddrukdaling veroorzaken. Symptomatische hypotensie wordt zelden waargenomen bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie en is waarschijnlijker bij patiënten na volumedepletie bijv. door behandeling met diuretica, een zoutarm dieet, dialyse, diarree of braken, of bij patiënten met een ernstige renine-afhankelijke hypertensie (zie rubrieken 4.5 en 4.8). Bij patiënten met symptomatisch hartfalen, met of zonder gerelateerde nierinsufficiëntie, is symptomatische hypotensie waargenomen. De kans hierop is groter bij patiënten met ernstiger hartfalen, gekenmerkt door het gebruik van hoge doses lisdiuretica, het optreden van hyponatriëmie of functionele nierinsufficiëntie. Patiënten met een verhoogd risico op symptomatische hypotensie moeten tijdens het begin van de therapie en bij dosisaanpassing nauwgezet worden gevolgd (zie rubrieken 4.2 en 4.8). Dezelfde overweging geldt voor patiënten met ischemische hartziekte of een cerebrovasculaire aandoening bij wie een overmatige bloeddrukdaling zou kunnen leiden tot een myocardinfarct of een cerebrovasculair accident.

Als er hypotensie optreedt, moet de patiënt in rugligging worden gelegd en zo nodig een intraveneuze infusie met natriumchloride oplossing van 9 mg/ml (0,9%) krijgen. Een hypotensieve respons van voorbijgaande aard is geen contra-indicatie voor verdere doses, die doorgaans probleemloos kunnen worden gegeven wanneer de bloeddruk eenmaal is gestegen na volume-expansie.

Bij sommige patiënten met congestief hartfalen die een normale of lage bloeddruk hebben, kan een extra verlaging van de systemische bloeddruk optreden door perindopril erbumine. Dit effect valt te verwachten en is meestal geen reden om de behandeling af te breken. Als de hypotensie symptomatisch wordt, kan een dosisvermindering of beëindiging van de behandeling met perindopril erbumine nodig zijn.

Aorta- en mitraalklepstenose/hypertrofische cardiomyopathie

Net als bij andere ACE-remmers moet men voorzichtig zijn met het toedienen van perindopril erbumine aan patiënten met mitraalklepstenose en uitstroomobstructie van de linker ventrikel, zoals bij aortastenose en hypertrofische cardiomyopathie.

Nierinsufficiëntie

Bij nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 60 ml/min) moet de eerste dosis perindopril worden afgestemd op de creatinineklaring van de patiënt (zie rubriek 4.2) en vervolgens worden aangepast op geleide van de behandelrespons. Routinematige controle van kalium en creatinine maakt bij deze patiënten deel uit van de normale medische praktijk (zie rubriek 4.8).

Bij patiënten met symptomatisch hartfalen kan hypotensie na het begin van de behandeling met ACE-remmers leiden tot een verdere verslechtering van de nierfunctie. In deze situatie is acuut nierfalen gemeld, meestal reversibel van aard.

Bij sommige patiënten met een bilaterale nierarteriestenose of stenose van de arterie naar een solitaire nier, die zijn behandeld met een ACE-remmer, zijn stijgingen van bloedureum en serumcreatinine waargenomen, doorgaans reversibel na staken van de behandeling. Dit kan vooral voorkomen bij patiënten met een nierinsufficiëntie. Wanneer er ook renovasculaire hypertensie bestaat, is er een toegenomen risico op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie. Bij deze patiënten moet de behandeling worden gestart onder nauwgezet medisch toezicht met lage doses en zorgvuldige dosistitratie. Aangezien

een behandeling met diuretica aan bovenvermeld risico kan bijdragen, moet deze worden gestaakt, en dient de nierfunctie te worden gecontroleerd gedurende de eerste weken van de behandeling met perindopril erbumine.

Sommige hypertensiepatiënten zonder duidelijke bestaande ziekte van de niervaten vertoonden een stijging van bloedureum en serumcreatinine, doorgaans gering en van voorbijgaande aard, vooral wanneer perindopril erbumine tegelijk met een diureticum werd gegeven. De kans hierop is groter bij patiënten met een bestaande nierinsufficiëntie. Dosisvermindering en/of staken van de behandeling met het diureticum en/of perindopril erbumine kan nodig zijn.

Hemodialysepatiënten

Er zijn anafylactoïde reacties gemeld bij patiënten die werden gedialyseerd met high-flux membranen en tegelijk werden behandeld met een ACE-remmer. Bij deze patiënten moet het gebruik van een ander dialysemembraan of van een antihypertensivum uit een andere klasse worden overwogen.

Niertransplantatie

Er is geen ervaring met de toediening van perindopril erbumine aan patiënten na 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 extremiteiten, lippen, slijmvliezen, tong, glottis en/of larynx is zelden gemeld bij patiënten die met een ACE-remmer werden behandeld, inclusief perindopril erbumine (zie rubriek 4.8). Het kan optreden op elk willekeurig moment tijdens de behandeling. In een dergelijk geval moet perindopril erbumine direct worden gestaakt en moet doeltreffende controle worden begonnen en voortgezet tot aan algehele remissie van de symptomen. In die gevallen waarin de zwelling was beperkt tot het gezicht en de lippen, verdween de aandoening over het algemeen spontaan, hoewel antihistamines van nut zijn gebleken bij het verzachten van de symptomen.

Angio-oedeem gepaard aan larynxoedeem kan fataal zijn. Als er sprake is van betrokkenheid van de tong, glottis of larynx, met een waarschijnlijkheid van luchtwegobstructie, moet direct met een noodtherapie worden begonnen. Hieronder valt de toediening van adrenaline en/of de instandhouding van een open luchtweg. De patiënt moet onder nauwgezet medisch toezicht blijven tot algehele en blijvende remissie van de symptomen is opgetreden.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem dat geen verband houdt met de behandeling met een ACE-remmer kunnen een toegenomen risico hebben op angio-oedeem tijdens de behandeling met een ACE-remmer (zie rubriek 4.3).

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 erbumine worden gestart. Behandeling met Perindopril erbumine 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 van andere NEP-remmers (bijv. racecadotril), mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en 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 NEP-remmers (bijv. racecadotril), mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en vildagliptine bij een patiënt die een ACE-remmer gebruikt.

Intestinaal angio-oedeem is zeer zelden gemeld bij patiënten behandeld met ACE-remmers. Deze patiënten kregen abdominale pijn (met of zonder misselijkheid en braken); in sommige gevallen was er niet sprake van voorafgaand angio-oedeem in het gezicht en was het C-1 esterase peil normaal. Angio-oedeem is gediagnosticeerd door methodes met abdominale CT-scan, of een echo of tijdens een operatie en de symptomen verdwenen na het staken met de behandeling met ACE-remmers. Intestinaal angio-oedeem moet opgenomen worden in de differentiaal diagnose bij patiënten die ACE-remmers gebruiken en die abdominale pijn vertonen.

Anafylactoïde reacties tijdens aferese van 'low-density' lipoproteïnen (LDL)

Patiënten die werden behandeld met een ACE-remmer tijdens aferese van low-density lipoproteïnen (LDL) met dextraansulfaat kregen zelden levensbedreigende anafylactoïde reacties. Deze reacties werden vermeden door voorafgaand aan elke aferese de behandeling met ACE-remmers tijdelijk te staken.

Anafylactische reacties tijdens desensibilisatie

Patiënten die werden behandeld met een ACE-remmer tijdens een desensibilisatietherapie (bijv. met hymenoptera-gif) hebben anafylactoïde reacties doorgemaakt. Bij deze patiënten konden dergelijke reacties worden vermeden wanneer de toediening van de ACE-remmer tijdelijk werd gestaakt, maar zij verschenen opnieuw na onbedoelde hernieuwde blootstelling aan de betrokken allergenen.

Leverfalen

ACE-remmers zijn in zeldzame gevallen in verband gebracht met een ziektebeeld dat begint met cholestatische geelzucht en zich ontwikkelt tot een fulminante levernecrose met (soms) dodelijke afloop. Het mechanisme achter dit syndroom is nog niet opgehelderd. Patiënten die worden behandeld met een ACE-remmer en geelzucht krijgen of een duidelijke verhoging van de leverenzymen, moeten stoppen met de ACE-remmer en dienen de juiste medische vervolgbehandeling te krijgen (zie rubriek 4.8).

Neutropenie/Agranulocytose/Trombocytopenie/Anemie

Neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met een ACE-remmer. Bij patiënten met een normale nierfunctie en geen andere complicerende factoren komt neutropenie zelden voor. Perindopril moet met uiterste behoedzaamheid worden gebruikt bij patiënten met vasculaire collageenziekte, immunosuppressieve therapie, behandeling met allopurinol of procaïnamide, of een combinatie van deze complicerende factoren, vooral wanneer er sprake is van een reeds bestaande nierfunctiestoornis. Sommige van deze patiënten kregen ernstige infecties, die in enkele gevallen niet reageerden op een intensieve behandeling met antibiotica. Als perindopril bij dergelijke patiënten wordt gebruikt, wordt een periodieke controle van de witte bloedcelwaarden geadviseerd en moet de patiënten worden opgedragen om elk infectieverschijnsel te melden (bijv. keelpijn, koorts).

Ras

ACE-remmers veroorzaken vaker angio-oedeem bij patiënten met een donkere huidskleur dan bij blanke patiënten.

Net als andere ACE-remmers kan perindopril minder effectief zijn als bloeddrukverlager bij patiënten met een donkere huidskleur dan bij blanke patiënten, mogelijk doordat bij mensen met een donkere huidskleur de hoeveelheid renine vaak lager is.

Hoest

Hoest is gemeld in samenhang met het gebruik van ACE-remmers. Kenmerkend is dat de hoest niet-productief is, persisterend, en verdwijnt na het beëindigen van de behandeling. Bij de differentiaaldiagnose van hoest moet ook rekening worden gehouden met door ACE-remmers veroorzaakte hoest.

Operatie/Anesthesie

Bij patiënten die een ingrijpende operatieve ingreep ondergaan, of tijdens anesthesie met hypotensie veroorzakende stoffen, kan perindopril erbumine de vorming van angiotensine II blokkeren als gevolg van compenserende renine-afgifte. De behandeling moet een dag voor de operatie worden gestaakt. Eventueel optredende hypotensie die wordt toegeschreven aan dit mechanisme kan met volume-expansie worden verholpen.

Hyperkaliëmie

Bij sommige patiënten die met ACE-remmers behandeld werden, inclusief perindopril, is een verhoogd serumkalium waargenomen. Risicofactoren voor op het krijgen van hyperkaliëmie zijn o.a. verslechtering van de nierfunctie, leeftijd (> 70 jaar), diabetes mellitus, tussentijdse events, met name dehydratatie, acute cardiale decompensatie, metabolische acidose en gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica (bijv. spironolactone, eplerenone, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumhoudende zoutvervangers, of patiënten die andere medicijnen gebruiken die in verband worden gebracht met een verhoogd serumkalium (bijv. heparine, cotrimoxazol, ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol). Het gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica of kaliumhoudende zoutvervangers kan leiden tot een significante verhoging van het serumkaliumspiegel met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Hyperkaliëmie kan ernstige, soms dodelijke arritmie veroorzaken. Als gelijktijdig gebruik van bovengenoemde geneesmiddelen noodzakelijk wordt geacht moet er voorzichtigheid geboden worden en regelmatige controle van de serumkaliumspiegel plaatsvinden (zie rubriek 4.5).

Diabetespatiënten

Bij diabetici die behandeld worden met orale antidiabetica of insuline moet in de eerste maand van de behandeling met een ACE-remmer de bloedsuiker nauwgezet worden gecontroleerd (zie rubriek 4.5).

Lithium

De combinatie van lithium en perindopril wordt over het algemeen 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 ACE-remmer therapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig begonnen worden met een alternatieve therapie (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensinealdosteronsysteem (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

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

Gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3):

Aliskiren

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

Extracorporale behandelingen

Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken, zoals dialyse of hemofiltratie met bepaalde hoge-fluxmembranen (bijv. polyacrylonitrilmembranen) en afereze van lagedichtheidlipoproteïne met dextraansulfaat wegens verhoogd risico van ernstige anafylactoïde reacties (zie rubriek 4.3). Als een dergelijke behandeling noodzakelijk is, moet het gebruik van een ander type dialyse-membraan of een andere klasse van antihypertensiva worden overwogen.

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 rubrieken 4.3 en 4.4).

Gelijktijdig gebruik afgeraden (zie rubriek 4.4):

Aliskiren

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

Gelijktijdige behandeling met ACE-remmer en angiotensine-receptorblokker

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

Estramustine

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

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumhoudende zoutvervangers

Hoewel het serumkalium meestal binnen normale grenzen blijft, kan bij sommige patiënten die met perindopril worden behandeld hyperkaliëmie voorkomen. Kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumhoudende zoutvervangers kunnen leiden tot een significante toename van het serumkalium (potentieel dodelijk, met name samen met nierinsufficiëntie; additieve hyperkaliëmische effecten. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van perindopril 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. De combinatie van perindopril met bovengenoemde geneesmiddelen wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Wanneer gelijktijdig gebruik desondanks is geïndiceerd, dient men voorzichtig te zijn met het gebruik ervan en dient het serumkalium regelmatig te worden gecontroleerd. Voor gebruik van spironolacton bij hartfalen, zie hieronder.

Lithium

Tijdens gelijktijdige toediening van lithium en ACE-remmers zijn reversibele stijgingen van de serumlithiumconcentraties en toxiciteit gemeld. Het gebruik van perindopril samen met lithium wordt niet aanbevolen, maar als de combinatie noodzakelijk blijkt, moeten de serumlithiumwaarden zorgvuldig worden gecontroleerd (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 nierinsufficiëntie.

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

Kaliumsparende diuretica (eplerenon, spironolacton)

Met eplerenon of spironolacton in doses tussen 12,5 mg en 50 mg per dag en lage doses ACEremmers: Bij de behandeling van hartfalen klasse II-IV (NYHA) met een ejectiefractie <40 % en eerdere behandeling met ACE-remmers en luidiuretica, is er risico op hyperkaliëmie, mogelijk letaal, met name als er geen aandacht wordt geschonken aan de voorschrijfaanbevelingen voor deze combinatie. Controleer, alvorens aan te vangen met de combinatie, op de afwezigheid van hyperkaliëmie en nierinsufficiëntie.

Nauwlettend monitoren van kaliëmie en creatininemie wordt aanbevolen, in de eerste maand van de behandeling eens per week en daarna maandelijks.

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.

Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), inclusief acetylsalicylzuur ≥ 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 of verergering van de nierfunctie inclusief een eventueel acuut nierfalen en een verhoging van het serumkalium met name bij patiënten met een eerdere gebrekkige nierfunctie. De combinatie moet met voorzichtigheid toegediend worden, met name bij ouderen. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd worden en overwogen moet worden om de nierfunctie te controleren na de aanvang van gelijktijdige behandeling en periodiek daarna.

Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen

Van ACE-remmers (bv. perindopril) is bekend dat ze angio-oedeem veroorzaken. Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met racecadotril, mTOR-remmers (bijv. Sirolimus, everolimus, temsirolimus) en gliptines (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) kan als gevolg van dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV) een verminderde activiteit van de gliptines veroorzaken waardoor patiënten een verhoogd risico op angio-oedeem hebben (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik waarbij enige voorzichtigheid geboden is:

Antihypertensiva en vasodilatoren

Gelijktijdig gebruik van deze middelen kan het hypotensieve effect van perindopril versterken. Gelijktijdig gebruik met nitroglycerine en andere nitraten of andere vasodilatoren kan de bloeddruk verder doen dalen.

Tricyclische antidepressiva/Antipsychotica/Anaesthetica

Gelijktijdig gebruik van bepaalde anaesthetica, tricyclische antidepressiva en antipsychotica met ACE-remmers kan resulteren in een verdere verlaging van de bloeddruk (zie rubriek 4.4).

Sympathicomimetica

Sympathicomimetica kunnen de antihypertensieve werking 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 (sodium aurothiomalate) 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 gecontraïndiceerd gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap.

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, oligohydramnie, 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 ook rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding:

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van Perindopril erbumine tijdens het geven van borstvoeding, wordt Perindopril erbumine 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 het vermogen om machines te bedienen

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

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

b. Getabelleerde lijst van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden waargenomen tijdens klinische trials en/of post-marketing gebruik met perindopril en zijn geklasseerd volgens de volgende frequentie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10000$ tot $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

	vaak	soms	zelden	zeer zelden	Niet bekend
<u>Bloed- en lymfestelsel aandoeningen</u>		eosinofilie*		Dalingen van hemoglobine en hematocriet, trombocytopenie, leukopenie/ neutropenie, agranulocytose of pancytopenie Bij patiënten met congenitale G-	

				6PDH deficiëntie is hemolytische anemie gemeld (zie rubriek 4.4).	
<u>Endocriene afwijkingen</u>			Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)		
<u>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</u>		hypoglykemie* (zie rubrieken 4.4 en 4.5), hyperkaliëmie, reversibel na het stoppen* (zie rubriek 4.4), hyponatriëmie*			
<u>Psychische stoornissen</u>		stemmingswisselingen, slaapstoornissen depressie			
<u>Zenuwstelsel aandoeningen</u>	hoofdpijn, duizeligheid, vertigo, paresthesie	somnolentie*, syncope*		verwarring	
<u>Oog aandoeningen</u>	gezichtsstoornissen				
<u>Evenwichts orgaan- en ooraandoeningen</u>	tinnitus				
<u>Hart aandoeningen</u>		palpitaties*, tachycardie*		aritmie, angina pectoris, myocardinfarct, mogelijk als gevolg van overmatige hypotensie bij risicopatiënten (zie rubriek 4.4)	
<u>Bloedvat aandoeningen</u>	Hypotensie en effecten gerelateerd aan hypotensie	vasculitis*	Overmatig blozen	beroerte, eventueel secundair aan overmatige hypotensie bij patiënten met hoog risico (zie rubriek 4.4)	Raynaud-fenomeen
<u>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum aandoeningen</u>	hoest, dyspnoe	bronchospasme		eosinofiele pneumonie, rhinitis	
<u>Maagdarmstelsel aandoeningen</u>	misselijkheid, braken, buikpijn, dysgeusie, dyspepsie, diarree,	droge mond		pancreatitis	

	obstipatie				
<u>Lever- en galaandoeningen</u>				cytolytische of cholestatische hepatitis (zie rubriek 4.4)	
<u>Huid- en onderhuid aandoeningen</u>	huiduitslag, pruritus	angio-oedeem van het gezicht, de extremiteiten, lippen, slijmvliezen, tong, glottis en/of larynx, urticaria (zie rubriek 4.4), hyperhydrose*, fotosensibiliteitsreacties*, pemfigoïd*	verergering van psoriasis	erythema multiforme	
<u>Skeletspierstelsel- en bindweefsel aandoeningen</u>	spierkrampen	artralgie*, myalgie*			
<u>Nier- en urineweg aandoeningen</u>		nierinsufficiëntie	Anurie/oligurie acuut nierfalen		
<u>Voortplantingsstelsel- en borst aandoeningen</u>		impotentie			
<u>Algemene aandoeningen</u>	asthenie	pijn op de borst*, malaise*, perifeer oedeem*, pyrexie*			
<u>Onderzoeken</u>		verhoging in bloedureum*, verhoging in bloedcreatinine*	verhoging in bloedbilirubine, verhoging in leverenzym		
<u>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</u>		vallen*			

* Frequentie berekend aan de hand van klinische trials voor bijwerkingen die werden opgemerkt aan de hand van spontane rapportage

Klinisch onderzoek

Tijdens de gerandomiseerde fase van het EUROPA-onderzoek zijn alleen ernstige bijwerkingen vastgelegd. Weinig patiënten kregen ernstige bijwerkingen: 16 (0,3%) van de 6122 perindoprilpatiënten en 12 (0,2%) van de 6107 placebopatiënten. In de groep met perinopril behandelde patiënten werd hypotensie waargenomen bij 6 patiënten, angio-oedeem bij 3 patiënten en een plotselinge hartstilstand bij 1 patiënt. In de perindoprilgroep stopten meer patiënten vanwege hoest, hypotensie of andere intoleranties dan in de placebogroep, resp. 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 weinig gegevens beschikbaar over overdosering bij de mens.

Symptomen in verband met een overdosering met ACE-remmers kunnen zijn: hypotensie, circulatoire shock, elektrolytenstoornis, nierfalen, hyperventilatie, tachycardie, palpitations, bradycardie, duizeligheid, angst en hoest.

De aanbevolen *behandeling* van overdosering is intraveneuze infusie van een natriumchloride oplossing van 9 mg/ml (0,9%). Bij hypotensie moet de patiënt in de shockpositie worden geplaatst. Behandeling met infusie van angiotensine II en/of intraveneuze catecholamines kan, indien voorhanden, eveneens worden overwogen. Perindopril kan uit de circulatie worden verwijderd door hemodialyse (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik, Hemodialysepatiënten). Bij therapieresistente bradycardie is toepassing van een pacemaker geïndiceerd. Vitale kenmerken, serumelektrolyten en creatinineconcentraties moeten onafgebroken worden bewaakt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: ACE-remmers, gewoon; ATC code: C09A A04

Werkingsmechanisme

Perindopril is een remmer van het enzym dat angiotensine I omzet in angiotensine II (Angiotensin Converting Enzyme ACE). Het omzettende enzym, of kinase, is een exopeptidase dat omzetting mogelijk maakt van angiotensine I in de vasoconstrictor angiotensine II en tevens de afbraak veroorzaakt van de vasodilatator bradykinine tot een onwerkzaam heptapeptide. Inhibitie van ACE resulteert in een vermindering van angiotensine II in het plasma, wat leidt tot een toename van de plasmarenineactiviteit (door inhibitie van de negatieve feedback van de renine-afgifte) en een verminderde afscheiding van aldosteron. Omdat ACE bradykinine inactieveert, resulteert remming van ACE ook in een toegenomen activiteit van circulerende en lokale kallikreïne-kinine-systemen (en dus ook in activering van het prostaglandinesysteem). Mogelijk draagt dit mechanisme bij aan de bloeddrukverlagende werking van ACE-remmers en is het ten dele verantwoordelijk voor bepaalde bijwerkingen (bijv. hoest). Perindopril is werkzaam via zijn actieve metabooliet, perindopriilaat. De overige metaboolieten geven in vitro geen remming van de ACE-activiteit.

Klinische effectiviteit en veiligheid

Hypertensie

Perindopril is werkzaam bij alle gradaties van hypertensie: licht, matig, ernstig; er wordt een verlaging van de systolische en diastolische bloeddruk in zowel zittende als staande houding waargenomen.

Perindopril vermindert de perifere vaatweerstand, wat leidt tot verlaging van de bloeddruk. Als gevolg daarvan neemt de perifere bloedsomloop toe, zonder effect op de hartslag.

Doorgaans neemt de niercirculatie toe bij een meestal onveranderde glomerulaire filtratie (GFR).

De antihypertensieve werking is maximaal tussen 4 en 6 uur na een enkele dosis en houdt gedurende ten minste 24 uur aan: de daleffecten zijn ongeveer 87-100% van de piekeffecten.

De bloeddrukdaling vindt snel plaats. Bij reagerende patiënten worden binnen een maand normale waarden bereikt die aanhouden zonder optreden van tachyfylassie.

Staken van de behandeling leidt niet tot een reboundeffect.

Perindopril vermindert hypertrofie van het linker ventrikel.

Bij de mens zijn de vaatverwijdende eigenschappen van perindopril aangetoond. Het middel verbetert de elasticiteit van de grote arteriën en vermindert de media/lumenverhouding van de kleine arteriën.

Een aanvullende behandeling met een thiazidediureticum bewerkstelligt een additieve synergie. De combinatie van een ACE-remmer en een thiazide verkleint ook het risico op hypokaliëmie veroorzaakt door de diuretische behandeling.

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.

Hartfalen

Perindopril erbumine vermindert de belasting van het hart door een verlaging van de preload en de afterload.

Onderzoek bij patiënten met hartfalen heeft het volgende aangetoond:

- een verlaagde vullingsdruk van het linker en rechter ventrikel,
- een verminderde totale perifere vaatweerstand,
- een toegenomen cardiale output en een verbeterde cardiale index.

Bij vergelijkende onderzoeken ging de eerste toediening van 2 mg perindopril erbumine aan patiënten met een licht tot matig hartfalen niet gepaard met een significante bloeddrukverlaging, vergeleken met placebo.

Patiënten met stabiel coronairlijden

Het EUROPA-onderzoek was een multicentrisch, internationaal, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek dat 4 jaar duurde.

12218 patiënten ouder dan 18 jaar werden gerandomiseerd naar perindopril 8 mg (n=6110) of placebo (n=6108).

De onderzoekspopulatie vertoonde symptomen van coronairlijden zonder klinische tekenen van hartfalen. 90% van alle patiënten had in het verleden een myocardinfarct en/of een coronaire revascularisatie doorgemaakt. De meeste patiënten kregen de onderzoeksmedicatie naast de conventionele behandeling, inclusief trombocytenuitstroomremmers, lipidenverlagers en bètablokkers.

Het belangrijkste effectiviteitscriterium was de combinatie van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en/of hartstilstand met succesvolle reanimatie. De behandeling met perindopril 8 mg eenmaal daags resulteerde in een significante absolute reductie van het primaire eindpunt van 1,9% (relatieve risicoreductie van 20%, 95% CI [9,4; 28,6] – $p < 0,001$).

Bij patiënten met een anamnese van myocardinfarct en/of revascularisatie werd voor het primaire eindpunt een absolute reductie van 2,2% waargenomen, overeenkomend met een RRR van 22,4% (95%CI [12,0; 31,6] – $p < 0,001$), vergeleken met 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.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening verloopt de absorptie van perindopril snel. De piekconcentratie is binnen 1 uur bereikt. De biologische beschikbaarheid is 65 tot 70%.

Ongeveer 20% van de totale hoeveelheid geabsorbeerd perindopril wordt omgezet in perindopriilaat, de actieve metaboliet. Naast het actieve perindopriilaat heeft perindopril nog vijf metabolieten, alle inactief. De plasmahalfwaardetijd van perindopril is gelijk aan 1 uur. De piekwaarde van perindopril in het plasma wordt binnen 3 tot 4 uur bereikt.

Omdat de inname van voedsel de omzetting naar perindopriilaat vermindert en daarmee ook de biologische beschikbaarheid, moet perindopril erbumine als een enkele orale dagdosis 's morgens voor de maaltijd worden ingenomen.

Distributie

Het distributievolume is ongeveer 0,2 l/kg voor ongebonden perindopriilaat. De eiwitbinding is gering (de binding van perindopriilaat aan angiotensineconverterend enzym is minder dan 30%), maar afhankelijk van de concentratie.

Eliminatie

Perindopriilaat wordt uitgescheiden in de urine, en de halfwaardetijd van de ongebonden fractie is ongeveer 3 tot 5 uur. Dissociatie van perindopriilaat gebonden aan angiotensineconverterend enzym leidt tot een 'effectieve' eliminatiehalfwaardetijd van 25 uur, binnen 4 dagen resulterend in een steady state. Na herhaalde toediening wordt geen accumulatie van perindopril waargenomen.

Speciale populaties

De eliminatie van perindopriilaat is verminderd bij ouderen en bij patiënten met hart- of nierfalen. Dosisaanpassing is gewenst bij nierinsufficiëntie, afhankelijk van de mate van insufficiëntie (creatinineklaring).

De klaring van perindopriilaat via dialyse is 70 ml/min.

De kinetiek van perindopril is gewijzigd bij patiënten met cirrose: de hepatische klaring van het moedermolecuul is gehalveerd. De hoeveelheid gevormd perindopriilaat is echter niet verminderd, en daarom is geen dosisaanpassing nodig (zie ook rubriek 4.2 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij onderzoek naar de chronische toxiciteit (ratten en apen) na orale toediening waren de nieren het doelorgaan, met reversibele schade.

Er is geen mutageniteit waargenomen bij in vitro of in vivo onderzoek.

Onderzoek naar de reproductietoxicologie (ratten, muizen, konijnen en apen) vertoonde geen tekenen van embryotoxiciteit of teratogeniteit. Van angiotensineconverterende enzymremmers als klasse is echter aangetoond dat zij bijwerkingen veroorzaken op de late foetale ontwikkeling, resulterend in foetale mortaliteit en congenitale effecten bij knaagdieren en konijnen: er is nierschade en een toename van de peri- en postnatale mortaliteit waargenomen. De vruchtbaarheid werd noch bij mannelijke, noch bij vrouwelijke ratten aangetast.

Carcinogeniteit is in langlopend onderzoek bij ratten en muizen niet waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Gesilileerd microkristallijne cellulose
Kaliumpolacriline
Siliciumdioxide
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Magnesiumstearaat
Hydroxypropylbetadex (bevat cyclodextrine)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in een aluminium/aluminium doordrukstrip in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 112, 120, 500 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere

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

RVG 34512
RVG 34513

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 maart 2008
Datum van laatste verlening: 14 april 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 4.8: 16 december 2021