

## SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Perindopril tert-butylamine DOC Generici 8 mg, tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Perindopril tert-butylamine

Elke tablet bevat 8 mg perindopril tert-butylamine (overeenkomend met 6,676 mg perindopril).  
Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 170,40 mg watervrij lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Witte, capsulevormige, biconvexe tablet, voorzien van de inscriptie “APO” aan de ene zijde, en aan de andere zijde “PE” en “8” aan weerszijden van de breukstreep. De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

##### Hypertensie

Behandeling van hypertensie

##### Hartfalen

Behandeling van symptomatisch hartfalen

##### Stabiel coronair vaatlijden

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

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

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

##### Hypertensie

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

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

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

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

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

Indien mogelijk, dient het diureticum stopgezet te worden 2 tot 3 dagen voor het begin van de behandeling met Perindopril tert-butylamine DOC Generici 8 mg (zie rubriek 4.4).

Bij hypertensiepatiënten waarbij diuretica niet kunnen worden stopgezet, dient de behandeling met Perindopril tert-butylamine DOC Generici 8 mg opgestart te worden in een dosis van 2 mg. De nierfunctie en kaliumconcentratie in het serum dienen gecontroleerd te worden. De volgende dosis van Perindopril tert-butylamine DOC Generici 8 mg dient aangepast te worden volgens de bloeddrukrespons. Indien nodig, kan de behandeling met het diureticum worden vervolgd.

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

#### Symptomatisch hartfalen

Her is aanbevolen dat Perindopril tert-butylamine DOC Generici 8 mg, dat meestal gecombineerd wordt met een niet-kaliumsparend diureticum en/of digoxine en/of een bètablokker, toegediend wordt onder strikt medisch toezicht in een aanbevolen startdosis van 2 mg, 's morgens ingenomen. Deze dosis mag na 2 weken verhoogd worden tot 4 mg eenmaal per dag indien deze dosis verdragen wordt. De dosisaanpassing moet gebaseerd zijn op de klinische respons van de individuele patiënt.

Bij ernstig hartfalen en bij andere patiënten die worden aangezien als patiënten met een hoog risico (patiënten met een verstoorde nierfunctie en een neiging tot elektrolytenstoornissen, patiënten die gelijktijdig behandeld worden met diuretica en/of vasodilaterende middelen), dient de behandeling opgestart te worden onder nauwgezet toezicht (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 krachtige diuretica kregen, dienen deze aandoeningen gecorrigeerd te worden, indien mogelijk, voor de behandeling met Perindopril tert-butylamine DOC Generici 8 mg. De bloeddruk, de nierfunctie, en de serumkaliumconcentratie dienen strikt gecontroleerd te worden, zowel voor als tijdens de behandeling met Perindopril tert-butylamine DOC Generici 8 mg (zie rubriek 4.4).

#### Stabiel coronair vaatlijden

Perindopril tert-butylamine DOC Generici 8 mg 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 wordt verhoogd tot 8 mg eenmaal daags (zie Tabel 1: "dosisaanpassing bij nierinsufficiëntie"). De dosis dient alleen verhoogd te worden als de voorafgaande lagere dosering goed verdragen wordt.

#### Speciale populatie

### Patiënten met nierinsufficiëntie

De dosering bij patiënten met een nierinsufficiëntie moet gebaseerd zijn op de creatinineklaring zoals 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 dialyse

\*De klaring van perindopriilaat bij dialyse bedraagt 70 ml/min.

Bij patiënten onder hemodialyse dient de dosis ingenomen te worden na de dialyse.

### Patiënten met leverinsufficiëntie

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

### Pediatrische patiënten

De effectiviteit en de veiligheid bij gebruik bij kinderen en jongeren (onder 18 jaar) zijn niet bepaald. Het gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar wordt daarom niet aanbevolen.

### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

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

## **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de bestanddelen of voor een andere ACE-remmer vermeld in rubriek 6.1.
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem geassocieerd met een eerdere behandeling met een ACE-remmer
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6).
- Het gelijktijdig gebruik van Perindopril tert-butylamine DOC Generici 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).

## **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, moet een zorgvuldige inschatting van het voordeel/risico plaatsvinden, alvorens de behandeling wordt voortgezet.

### Hypotensie:

ACE-remmers kunnen een bloeddrukdaling teweegbrengen. Symptomatische hypotensie komt zelden voor bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie, maar zal eerder voorkomen bij patiënten met hypovolemie bijvoorbeeld bij de behandeling met diuretica, een zoutarme voeding, dialyse, diarree of braken, of bij patiënten met een ernstige renine afhankelijke hypertensie (zie rubriek 4.5 en 4.8). Bij

patiënten met symptomatisch hartfalen, met of zonder geassocieerde nierinsufficiëntie, werd er symptomatische hypotensie waargenomen. Dit zal het meest waarschijnlijk optreden bij patiënten met een ernstigere graad van hartfalen, wat blijkt uit het gebruik van hoge doses lisdiuretica, hyponatriëmie of functionele nierinsufficiëntie. Bij patiënten met een verhoogd risico op symptomatische hypotensie, moet men het opstarten van de behandeling en dosisaanpassing strikt opvolgen (zie rubriek 4.2). 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 natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing toegediend te worden. Een voorbijgaande hypotensieve respons is geen contra-indicatie voor verder doses, die gewoonlijk zonder enig probleem kunnen worden toegediend wanneer de bloeddruk gestegen is na volume-expansie.

Bij sommige patiënten met congestief hartfalen die een normale of lage bloeddruk hebben, kan er een bijkomende verlaging van de systemische bloeddruk optreden met Perindopril tert-butylamine DOC Generici 8 mg. Dit effect is te verwachten en is gewoonlijk geen reden om de behandeling stop te zetten. Als de hypotensie symptomatisch wordt, kan er een dosisverlaging of een stopzetting van de behandeling met Perindopril tert-butylamine DOC Generici 8 mg 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 via 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 een enkele nier, die behandeld werden met ACE-remmers, werden er stijgingen in de bloed ureumspiegels en serum creatininespiegels waargenomen die gewoonlijk reversibel zijn na stopzetting van de behandeling. Dit is vooral waarschijnlijk bij patiënten met nierinsufficiëntie. Als er ook renovasculaire hypertensie is, is er een verhoogd risico op een ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie. Bij deze patiënten dient de behandeling gestart te worden onder strikt medisch toezicht met lage doses en een zorgvuldige dosistitratie. Aangezien een behandeling met diuretica een bevorderende factor kan zijn voor eerder vermeld risico, dienen ze stopgezet te worden en dient de nierfunctie gecontroleerd te worden tijdens de eerste weken van de behandeling met perindopril.

Sommige hypertensieve patiënten zonder vooraf bestaand renovasculair lijden ontwikkelden stijgingen in de bloed ureumspiegels en serum creatininespiegels, die gewoonlijk ondergeschikt en voorbijgaand zijn, vooral als perindopril werd toegediend samen met een diureticum. Dit is meer waarschijnlijk bij patiënten met vooraf bestaande nierstoornissen. Er kan een dosisverlaging en/of een stopzetting van het diureticum en/of van Perindopril tert-butylamine DOC Generici 8 mg 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 recente niertransplantatie.

Overgevoeligheid / angio-oedeem:

Gelijktijdig gebruik van mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus)  
Patiënten die gelijktijdige behandeling met mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) ontvangen, kunnen een verhoogd risico hebben op angio-oedeem (bijv. zwelling van de luchtwegen of tong, met of zonder ademhalingsstoornis) (zie rubriek 4.5).

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 tert-butylamine DOC Generici 8 mg 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 4.3 “Contra-indicaties”).

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

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

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

Anafylactoïde reacties tijdens desensibilisatie:

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

Leverinsufficiëntie:

In zeldzame gevallen werden ACE-remmers geassocieerd met een syndroom dat begint met cholestatische geelzucht en dat evolueert tot fulminante levernecrose en (soms) tot overlijden. Het mechanisme van dit syndroom is nog niet begrepen, Patiënten onder behandeling van ACE-remmers

die geelzucht of een uitgesproken stijging van leverenzymen ontwikkelen, moeten de behandeling met de ACE-remmer stopzetten en een aangepaste medische follow-up krijgen (zie rubriek4.8).

Neutropenie / agranulocytose / thrombocytopenie / anemie:

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

Ras:

ACE-remmers veroorzaken een hoger percentage angio-oedeem bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten.

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

Hoest:

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

Chirurgie / anesthesie:

Bij patiënten die een zware chirurgische ingreep ondergaan of tijdens anesthesie met middelen die aanleiding geven tot hypotensie, kan perindopril de vorming van angiotensine II blokkeren, secundair aan de compensatoire afgifte van renine. De behandeling dient een 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.

Hyperkaliëmie:

Er werden stijgingen in de serumspiegel van kalium waargenomen bij sommige patiënten behandeld met ACE-remmers, inclusief perindopril. Risicofactoren voor het ontwikkelen van hyperkaliëmie zijn patiënten met nierinsufficiëntie, verslechtering van de nierfunctie, leeftijd (> 70 jaar), diabetes mellitus; intercurrente incidenten, met name dehydratie, acute hartdecompensatie, metabole acidose en gelijktijdig kaliumsparende diuretica, (bijv. spironolacton, eplerenon, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutsubstituenten gebruiken; of patiënten die andere geneesmiddelen innemen die gepaard gaan met een stijging van de serumkaliumconcentratie (bijv. heparine). Het gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica of kaliumbevattende zoutsubstituten, met name bij patiënten met nierfunctiestoornis kan leiden tot een significante verhoging van serumkalium. Hyperkaliëmie kan ernstige, soms fatale aritmieën veroorzaken. Als gelijktijdig gebruik van eerder genoemde middelen noodzakelijk lijkt, is er een regelmatige monitoring van de serumkaliumconcentraties aanbevolen.

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 diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutsubstituenten:

De combinatie van perindopril en kaliumsparende diuretica, 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.

Zwangerschap:

Therapie met ACE-remmers moet niet gestart worden tijdens zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een andere anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de ACE-remmer therapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig begonnen worden met een alternatieve therapie (zie rubriek 4.3 en 4.6).

De tabletten bevatten lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke problemen zoals galactose-intolerantie, de Lapp-lactase-deficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### **Hyperkaliëmie inducerende geneesmiddelen**

Sommige geneesmiddelen of therapeutische klassen kunnen het optreden van hyperkaliëmie verhogen: aliskiren, kaliumzouten, kaliumsparende diuretica, ACE-remmers, angiotensine-II receptorenantagonisten, 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):**

**Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik (zie rubriek 4.4):**

*Aliskiren:*

Bij andere patiënten dan diabetici of patiënten met met nierfunctiestoornis, risico van hyperkaliëmie, verslechtering van de nierfunctie en verhoging van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

**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 enkelvoudig renine-angiotensine-aldosteronsysteemmiddel. Dubbele blokkering (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.

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).

*Estramustine:*

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

*Kaliumsparende diuretica (bijv. triamtereen, amiloride...), kaliumzouten:*

Hyperkaliëmie (potentieel letaal), met name samen met nierfunctiestoornis (additieve hyperkalemische effecten). De combinatie van perindopril met eerder vermelde geneesmiddelen wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Als een gelijktijdig gebruik desondanks aangewezen is, moet dit met voorzorg gebeuren en met een frequente monitoring van de kaliumconcentraties in het serum. Voor gebruik van spironolacton bij hartfalen, zie hieronder.

*Lithium:*

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

**Gelijktijdig gebruik waarvoor 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 bloedglucose-verlagend effect kunnen veroorzaken met een risico op hypoglykemie. Het optreden van dit verschijnsel leek waarschijnlijker tijdens de eerste weken van combinatiebehandeling bij patiënten met nierfunctiestoornis.

*Baclofen:*

Verhoogd antihypertensief effect. Controleer de bloeddruk en pas indien nodig antihypertensieve dosering aan.

*Niet-kaliumsparende diuretica:*

Patiënten op diuretica 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, door het volume of de zoutopname te verhogen voorafgaand aan het instellen van behandeling met lage en progressieve doses perindopril.

*Bij arteriële hypertensie, wanneer eerdere behandeling met diuretica zout-/volumedepletie kan hebben veroorzaakt, moet hetzij worden gestopt met het diureticum alvorens te beginnen met de ACE-*



remmer, in welk geval een niet-kaliumsparend diureticum daarna opnieuw kan worden geïntroduceerd, of moet de ACE-remmer worden gestart met een lage dosis en progressief worden verhoogd.

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

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

*Kaliumsparende diuretica (eplerenon, spironolacton):*

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

Bij de behandeling van hartfalen klasse II-IV (NYHA) met een ejectiefractie <40% en eerder behandeld met ACE-remmers en lisdiuretica, risico van hyperkaliëmie, mogelijk letaal, met name in geval van het niet in acht nemen van de voorschrijfaanbevelingen voor deze combinatie.

Controleer, alvorens aan te vangen met de combinatie, op de afwezigheid van hyperkaliëmie en nierfunctiestoornis.

Eens per week in de eerste maand van de behandeling aan het begin en daarna maandelijks nauwlettend controleren van de kaliëmie en creatinemie wordt aanbevolen.

*Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) inclusief aspirine  $\geq 3$  g/dag:*

Wanneer ACE-remmers gelijktijdig worden toegediend met niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (d.w.z. acetylsalicylzuur op anti-inflammatoire doseringsregimes, COX-2-remmers en niet-selectieve NSAID's), kan er verzwakking van het antihypertensieve effect optreden. Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en NSAID's kan leiden tot een verhoogd risico van verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen, en verhoging van serumkalium, met name bij patiënten met een reeds bestaande slechte nierfunctie. Men dient voorzichtig te zijn met het toedienen van de combinatie, met name bij ouderen. Patiënten dienen adequaat te worden gehydrateerd en na aanvang van gelijktijdige behandelingen en daarna periodiek dient men controle van de nierfunctie te overwegen.

**Gelijktijdig gebruik waarvoor enige zorg nodig is:**

*Antihypertensiva en vasodilatantia:*

Gelijktijdig gebruik van deze middelen kunnen de hypotensieve effecten van perindopril verhogen. Gelijktijdig gebruik met nitroglycerine en andere nitraten of andere vasodilatoren, kunnen de bloeddruk verder verlagen.

*Gliptinen (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine):*

Verhoogd risico op angio-oedeem, als gevolg van dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV) verminderde activiteit door de gliptine, bij patiënten die gelijktijdig werden 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 omvatten een rood gezicht, misselijkheid, braken en hypotensie) zijn

zelden gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met injecteerbaar goud (natriumaurothiomalaat) en gelijktijdige behandeling met ACE-remmers, inclusief perindopril.

Acetylsalicylzuur / Trombolytica / Bètablokkers / Nitraten:

Perindopril kan gelijktijdig worden gebruikt met acetylsalicylzuur (bij gebruik als trombolyticum), trombolytica, bètablokkers en/of nitraten.

Racecadotril

Van ACE-remmers (bijv. perindopril) is bekend dat ze angio-oedeem veroorzaken. Dit risico kan verhoogd zijn bij gelijktijdig gebruik met racecadotril (een geneesmiddel dat tegen acute diarree wordt gebruikt).

mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Patiënten die gelijktijdige behandeling met mTOR-remmers krijgen, kunnen een verhoogd risico op angio-oedeem hebben (zie rubriek 4.4)

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Zwangerschap:

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

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, oligohydrannie, 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 rubriek 4.3 en 4.4).

Borstvoeding:

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van Perindopril tert-butylamine DOC Generici tijdens het geven van borstvoeding, wordt Perindopril tert-butylamine DOC Generici 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 heeft geen directe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen maar er kunnen individuele reacties optreden in verband met lage bloeddruk, met name in het begin van de behandeling of in combinatie met een ander antihypertensivum.

Als gevolg daarvan kan de rijvaardigheid of het vermogen machines te bedienen worden aangetast.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

##### b. Getabelleerde lijst van bijwerkingen

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

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ );

vaak ( $> 1/100$  tot  $< 1/10$ );

soms ( $> 1/1000$  tot  $< 1/100$ );

zelden ( $> 1/10000$  tot  $< 1/1000$ );

zeer zelden ( $< 1/10000$ ),

niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	Eosinofilie	Soms*
	Agranulocytose of pancytopenie	Zeer zelden
	Haemoglobine verlaagd en haematocriet verlaagd	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
<b>Endocriene aandoeningen'</b>	Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)	Zelden
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	Hypoglykemie (zie rubriek 4.4 en 4.5).	Soms*
	Hyperkaliëmie, reversibel na het stoppen (zie rubriek 4.4)	Soms*
	Hyponatremie	Soms*
<b>Psychische stoornissen</b>	Ontstemming	Soms
	Slaapstoornissen	Soms
	Depressie	Soms
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Duizeligheid	Vaak
	Hoofdpijn	Vaak
	Paresthesie	Vaak
	Vertigo	Vaak

	Somnolentie	Soms*
	Syncope	Soms*
	Verwardheid	Zeer zelden
<b>Oogaandoeningen</b>	Verstoord gezichtsvermogen	Vaak
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	Tinnitus	Vaak
<b>Hartaandoeningen</b>	Hartkloppingen	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
<b>Bloedvataandoeningen</b>	Hypotensie (en aan hypotensie gerelateerde effecten)	Vaak
	Vasculitis	Soms*
	Beroerte, mogelijk secundair aan excessieve hypotensie bij patiënten met een hoog risico (zie rubriek 4.4).	Zeer zelden
	Raynaud-fenomeen	Niet bekend
	Overmatig blozen	Zelden
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	Hoesten	Vaak
	Dyspneu	Vaak
	Bronchospasme	Soms
	Eosinofiele pneumonie	Zeer zelden
	Rinitis	Zeer zelden
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	Buikpijn	Vaak
	Constipatie	Vaak
	Diarree	Vaak
	Dysgeusie	Vaak
	Dyspepsie	Vaak
	Misselijkheid	Vaak
	Braken	Vaak
	Droge mond	Soms
	Pancreatitis	Zeer zelden
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	Hetzij cytolitische of cholestatische hepatitis (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Pruritis	Vaak
	Huiduitslag	Vaak
	Urticaria (zie rubriek 4.4)	Soms
	Angio-oedeem van het gezicht, de extremiteiten, lippen, slijmvliezen, tong, glottis en/of larynx (zie rubriek 4.4)	Soms
	Fotosensibiliteitsreacties	Soms*
	Pemfigoid	Soms*

	Hyperhidrose	Soms
	Verergering van psoriasis	Zelden
	Erythema multiforme	Zeer zelden
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen</b>	Spierkrampen	Vaak
	Artralgie	Soms*
	Myalgie	Soms*
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	Nierinsufficiëntie	Soms
	Acuut nierfalen	Zelden
	Anurie/oligurie	Zelden
<b>Voortplantingsstelsel- en borststoornissen</b>	Erectiestoornis	Soms
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Asthenie	Vaak
	Pijn op de borst	Soms*
	Malaise	Soms*
	Perifeer oedeem	Soms*
	Pyrexie	Soms*
<b>Onderzoeken</b>	Bloedureum verhoogd	Soms*
	Bloedcreatinine verhoogd	Soms*
	Bloedbilirubine verhoogd	Zelden
	Leverenzymverhoging	Zelden
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingencomplicaties</b>	Vallen	Soms*

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

#### *Klinisch onderzoeken*

Tijdens de gerandomiseerde periode van de EUROPA studie werden uitsluitend ernstige bijwerkingen verzameld. Weinig patiënten kregen te maken met ernstige bijwerkingen: 16 (0,3%) van 6122 perindopril patiënten en 10 (0,2%) van 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](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

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

De aanbevolen behandeling van overdosering is een intraveneus infuus van een gewone zoutoplossing. Als er hypotensie optreedt, dient de patiënt in de shockpositie gebracht te worden. Indien beschikbaar, kan men ook een infusie van angiotensine II en/of de intraveneuze toediening van

catecholamines overwegen, Perindopril kan uit de algemene circulatie verwijderd worden door hemodialyse (zie 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”, Patiënten onder hemodialyse). Een behandeling met een pacemaker is aangewezen bij therapieresistente bradycardie. De vitale kenmerken, de serumelektrolyten en de creatininespiegels dienen continu gevolgd te worden.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: evidente ACE-remmer, 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 reninesecretie) en tot verminderde secretie van aldosteron. Aangezien ACE bradykinine inactieveert, leidt inhibitie van ACE ook tot verhoogde activiteit van de circulerende en lokale kallikreïne-kinine systemen (en daarom ook tot activering van het prostaglandine systeem). Het is mogelijk dat dit mechanisme bijdraagt tot de bloeddrukverlagende werking van ACE-remmers en ten dele verantwoordelijk is voor sommige van hun bijwerkingen (bijv. hoest).

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

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### Hypertensie:

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

Perindopril verlaagt de perifere vaatweerstand, wat leidt tot een bloeddrukdaling. Als gevolg hiervan stijgt de perifere doorbloeding zonder een effect op de hartfrequentie.

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

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

De bloeddrukdaling treedt snel op. Bij patiënten die reageren, wordt er een normalisatie bereikt binnen een maand en deze blijft bestaan zonder het optreden van tachyfylaxie.

Het stopzetten van de behandeling leidt niet tot een rebound effect.

Perindopril vermindert hypertrofie van de linkerventrikel.

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

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

#### Hartfalen:

Perindopril vermindert de cardiale druk door een afname van de pre- en after-load. Studies bij patiënten met hartfalen toonden:

- een daling van de linker en rechter ventriculaire vullingsdrukken
- een afname van de totale perifere weerstand
- een toegenomen cardiale output en een verbeterde cardiale index.

In vergelijkende studies ging de eerste toediening van 2 mg perindopril aan patiënten met lichte tot matig hartfalen niet gepaard met een significante bloeddrukdaling vergeleken met placebo.

#### Patiënten met stabiel coronair vaatlijden:

De EUROPA studie was een multicenter, internationaal, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd klinisch onderzoek dat 4 jaar heeft geduurd. Twaalf duizend twee honderd en achttien (12218) patiënten ouder dan 18 jaar werden gerandomiseerd op perindopril 8 mg (n=6110) of placebo (n=6108) gezet.

De onderzoekspopulatie had bewezen coronair vaatlijden zonder bewijs van klinische verschijnselen van hartfalen. Algemeen: 90% van de patiënten had een eerder myocardinfarct en/of coronaire revascularisatie gehad. De meeste van de patiënten kregen de onderzoeksmedicatie bovenop de toepassing van conventionele therapie inclusief plaatjesaggregatieremmers, lipiden verlagende middelen en betablokkers.

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

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

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 eigenschappen**

### **Absorptie:**

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

Perindopril is een pro-drug. Zevenentwintig procent van de toegediende dosis perindopril bereikt de bloedstroom als het actieve metaboliet perindopriilaat. Naast het actieve perindopriilaat, geeft perindopril nog vijf metabolieten, die allen inactief zijn. De piekplasmaconcentratie van perindopriilaat wordt bereikt binnen 3 tot 4 uur.

Aangezien de inname van voedsel de omzetting in perindopriilaat 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 aangetoond dat er een lineaire relatie tussen de dosis perindopril en de plasmablootstelling ervan bestaat.

### **Distributie:**

Het distributievolume van vrij perindopriilaat bedraagt ongeveer 0,2 l/kg. De eiwitbinding van perindopriilaat aan plasmaproteïne is 20%, voornamelijk aan angiotensineconverterend-enzym, maar is concentratieafhankelijk.

### **Eliminatie:**

Perindopriilaat wordt uitgescheiden via de urine en de terminale halfwaardetijd van de vrije fractie bedraagt ongeveer 17 uur, hetgeen resulteert in steady-state binnen 4 dagen.

### **Speciale populatie**

De eliminatie van perindopril is verminderd bij oudere patiënten 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 perindopriilaat via dialyse bedraagt 70 ml/min.

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

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In chronische orale toxiciteitstudies bij ratten en bij apen was het targetorgaan de nier, met reversibel letsel.

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



Reproductiviteits-toxicologische studies (ratten, muizen, konijnen en apen) toonden geen teken van embryotoxiciteit of teratogeniciteit. Maar, de angiotensine converterend-enzym remmers als klasse, bleken nadelige effecten te hebben op de laattijdige foetale ontwikkeling. Bij knaagdieren en konijnen gaf dit aanleiding tot foetaal overlijden en congenitale afwijkingen: nierletsels, als ook een toename van peri- en postnatale mortaliteit, zijn waargenomen.

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Watervrij lactose  
Magnesiumstearaat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Blisterverpakking: Aluminium/PVC/PVAC.  
Verpakkingsgroottes: 30 tabletten.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

Doc Generici S.r.l.  
Via Turati 40  
20121 Milaan  
Italië

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

RVG 35201

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 augustus 2007

Nov 2021: EoP var 47 – proposed var 50

Datum van laatste verlenging: 23 juli 2011

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 5 april 2022