

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Perindopril tert-butylamine SUN 2 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 2 mg perindopril tert-butylamine zout, overeenkomend met 1,669 mg perindopril.
Hulpstof met bekend effect: bevat 31,1675 mg lactose monohydraat per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Perindopril tert-butylamine SUN zijn lichtroze tot roze, ronde tabletten, met de inscriptie 'P' en '9' aan weerszijden van de breuklijn aan de ene kant en de breuklijn aan de andere kant.

De breukstreep is niet bedoeld om de tablet te breken. Dimensions:

Diameter: 5.1 mm, Thickness: 2.15 mm (1.9 mm -2.4 mm)

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Hypertensie

Behandeling van hypertensie

Hartfalen

Behandeling van symptomatisch hartfalen

Stabiele aandoening van de kransslagader

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

Perindopril tert-butylamine SUN is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen.

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 daags 's morgens.

Patiënten met een sterk geactiveerde 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 daags na één maand behandeling.

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

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

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

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

Symptomatisch hartfalen

Het is aanbevolen dat Perindopril, 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, ingenomen 's morgens. Deze dosis mag na 2 weken worden verhoogd tot 4 mg eenmaal daags indien dit verdragen wordt. De dosisaanpassing moet gebaseerd zijn op de klinische respons van de individuele patiënt.

Bij ernstig hartfalen en bij andere patiënten die worden gezien 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. De bloeddruk, de nierfunctie en de serumkaliumconcentratie dienen strikt gecontroleerd te worden, zowel voor als tijdens de behandeling met perindopril (zie rubriek 4.4).

Stabiel coronair vaatlijden

Perindopril dient te worden opgestart in een dosis van 4 mg eenmaal daags, en na 2 weken te worden verhoogd tot 8 mg eenmaal daags, afhankelijk van de nierfunctie en onder voorbehoud dat de dosis van 4 mg goed verdragen wordt.

Oudere mensen dienen de eerste week 2 mg eenmaal per dag te krijgen en de daaropvolgende week 4 mg eenmaal daags, voordat de dosis, afhankelijk van de nierfunctie (zie tabel 1 hieronder), verhoogd wordt tot 8 mg eenmaal per dag. De dosis dient alleen te worden verhoogd indien de vorige, lagere dosis goed verdragen wordt.

Speciale populatie

Patiënten met nierinsufficiëntie

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

Tabel 1: dosisaanpassing bij nierinsufficiëntie

Creatinineklaring (ml/min)	aanbevolen dosis
$Cl_{CR} \geq 60$	4 mg per dag
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg per dag
$15 < Cl_{CR} < 30$	2 mg om de dag
Patiënten onder hemodialyse*	
$Cl_{CR} < 15$	2 mg op de dag van de dialyse

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

Patiënten met leverinsufficiëntie

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

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening Voor oraal gebruik.

Het wordt geadviseerd om perindopril eenmaal daags 's ochtends voor de maaltijd in te nemen.

4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor een andere ACE-remmer;

- Voorgeschiedenis van angio-oedeem geassocieerd met een eerdere behandeling met een ACEremmer (zie rubriek 4.4);
- Erfelijk of idiopatisch angio-oedeem;
- Tweede en derde zwangerschapstrimester (zie rubrieken 4.4 en 4.6);
- Het gelijktijdig gebruik van Perindopril tert-butylamine SUN met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.1).
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met perindopril mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie ook rubriek 4.4 en 4.5).
- Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van het bloed met negatief geladen oppervlakken (zie rubriek 4.5)
- Significante bilaterale nierarteriestenose of stenose van de ader tot aan een enkele functionerende nier (zie rubriek 4.4).

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Stabiel coronair vaatlijden

Als zich in de eerste maand van de behandeling met perindopril een episode van instabiele angina pectoris (ongeacht of deze serieus is of niet) voordoet, dient een zorgvuldige inschatting van het voordeel/risico plaats te vinden, alvorens de behandeling wordt voortgezet.

Hypotensie

ACE-remmers kunnen een bloeddrukdaling teweegbrengen. Symptomatische hypotensie komt zelden voor bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie en zal eerder voorkomen bij patiënten met hypovolemie bijvoorbeeld ten gevolge van behandeling met diuretica, een zoutarme voeding, dialyse, diarree of braken, of bij patiënten met een ernstige renine-afhankelijke hypertensie (zie rubrieken 4.5 en 4.8). Bij patiënten met symptomatisch hartfalen, met of zonder geassocieerde nierinsufficiëntie, werd er symptomatische hypotensie waargenomen. Dit zal het meest waarschijnlijk optreden bij patiënten met een ernstigere graad van hartfalen, wat blijkt uit het gebruik van hoge doses lisdiuretica, hyponatriëmie of functionele nierinsufficiëntie. Bij patiënten met een verhoogd risico op symptomatische hypotensie, moet men het opstarten van de behandeling en de dosisaanpassing strikt opvolgen (zie rubriek 4.2 en 4.8). Deze voorzorgsmaatregelen gelden ook voor patiënten met ischemisch hart- of cerebrovasculaire ziekte waarbij een overmatige bloeddrukdaling aanleiding zou kunnen geven tot een myocardinfarct of een cerebrovasculair accident.

Indien hypotensie optreedt, dient de patiënt in rugligging gelegd te worden en, indien nodig, dient een intraveneus infuus van een gewone zoutoplossing toegediend te worden. Een voorbijgaande hypotensieve respons is geen contra-indicatie voor verdere doses, die gewoonlijk zonder enig probleem kunnen worden toegediend wanneer de bloeddruk gestegen is na volume-expansie.

Bij sommige patiënten met congestief hartfalen die een normale of lage bloeddruk hebben, kan een bijkomende verlaging van de systemische bloeddruk optreden met perindopril. Dit effect is verwacht en is gewoonlijk geen reden om de behandeling stop te zetten. Als de hypotensie symptomatisch wordt, kan er een dosisverlaging of een stopzetting van de behandeling met perindopril nodig zijn.

Aorta- en mitraalklepstenose / hypertrofische cardiomyopathie

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

Nierinsufficiëntie

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

Bij patiënten met symptomatisch hartfalen, kan de hypotensie na het opstarten van de behandeling met ACE-remmers leiden tot een verstoring van de nierfunctie. Acute nierinsufficiëntie, gewoonlijk reversibel, werd in deze situatie gerapporteerd.

Bij sommige patiënten met bilaterale stenose van de renale arterie of stenose van de renale arterie naar 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 ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie. Bij deze patiënten, dient de behandeling gestart te worden onder strikt medisch toezicht met lage doses en een zorgvuldige dosistitratie. Aangezien een behandeling met diuretica een bevorderende factor kan zijn voor eerder vermeld risico, dienen ze stopgezet te worden en dient de nierfunctie gecontroleerd te worden tijdens de eerste weken van de behandeling met perindopril.

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

Patiënten onder hemodialyse

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

Niertransplantatie

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

Renovasculaire hypertensie

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

Overgevoeligheid/angio-oedeem

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

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

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

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

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

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

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

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

Anafylactoïde reacties tijdens desensibilisatie

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

Leverfalen

In zeldzame gevallen werden ACE-remmers geassocieerd met een syndroom dat begint met cholestatische geelzucht en overgaat tot fulminante hepatische necrose 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 de leverenzymen ontwikkelen, moeten de behandeling met de ACE-remmer stopzetten en een aangepaste medische follow-up krijgen (zie rubriek 4.8).

Neutropenie/Agranulocytose/Thrombocytopenie/Anemie

Er werd neutropenie/agranulocytose, thrombocytopenie en anemie gerapporteerd bij patiënten die ACE-remmers kregen. Bij patiënten met een normale nierfunctie en geen andere complicerende factoren, treedt er zelden neutropenie op. Perindopril dient met uiterste voorzorg gebruikt te worden bij patiënten met collageen vasculaire ziekte, die onder behandeling zijn met immunosuppressiva, die een behandeling met allopurinol of procaïnamide ondergaan, of een combinatie van deze complicerende factoren, vooral in geval van een vooraf bestaande verstoorde nierfunctie. Sommige van deze patiënten ontwikkelden ernstige infecties, die in een klein aantal gevallen niet reageerden op een intensieve antibioticatherapie. Als perindopril gebruikt wordt bij dergelijke patiënten, is een periodieke monitoring van het aantal witte bloedcellen aanbevolen en dienen de patiënten gevraagd te worden om elk teken van infectie (keelpijn, koorts) te rapporteren. Bij patiënten met congenitale G6PD-deficientie zijn sporadisch gevallen gemeld van hemolytische anemie.

Ras

AC

E-

rem

mer

s

ver

oor

zak

en

een

hog

er

perc

enta

ge

angi

o-

oed

een

bij

neg

roïd

e

pati

ënte

n

dan

bij

niet
neg
roïd
e
pati
ënte
n.

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 karakteristiek nietproductief, persisterend en verdwijnt na stopzetting van de behandeling. Hoest geïnduceerd door ACE-remmers kan worden opgenomen in de differentiaaldiagnose van hoest.

Chirurgie/anesthesie

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

Serumkalium

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

Diabetici

Bij diabetici die behandeld worden met orale antidiabetica of insuline, dient de glykemiecontrole strikt te worden gevolgd tijdens de eerste maand van de behandeling met een ACE-remmer (zie rubriek 4.5).

Lithium

De combinatie van lithium en perindopril is in het algemeen niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Kaliumsparende geneesmiddelen, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutsubstituenten De combinatie van perindopril en kaliumsparende geneesmiddelen, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutsubstituenten is gewoonlijk niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

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

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

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

Primair aldosteronisme:

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

Zwangerschap en borstvoeding

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

Gebruik van perindopril tijdens borstvoeding wordt niet aanbevolen.

Hulpstoffen

Vanwege de aanwezigheid van lactose, moeten patiënten met zeldzame erfelijke problemen als galactose intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of Lapp lactase deficiëntie dit medicijn niet innemen.

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 nierfunctiestoornis 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 aferese van lagedichtheidlipoproteïne met dextraansulfaat wegens verhoogd risico van ernstige anafylactoïde reacties (zie rubriek 4.3). Als een dergelijke behandeling noodzakelijk is, moet het gebruik van een ander type dialysemembraan of een andere klasse van antihypertensiva worden overwogen.

Gelijktijdig gebruik afgeraden (zie rubriek 4.4):

Aliskiren

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

Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen

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

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

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met perindopril worden behandeld. Kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers kunnen een significante verhoging van het serumkalium veroorzaken.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van perindopril met andere middelen die het serumkalium verhogen, zoals trimethoprim en co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), omdat bekend is dat trimethoprim een kaliumsparend diureticum is zoals amiloride. Daarom wordt een combinatie van perindopril en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is, moeten deze middelen met voorzichtigheid gebruikt worden, met regelmatige controle van de serumkaliumspiegel.

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.

Estramustine

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

Lithium

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

Gelijktijdig gebruik waarbij speciale zorg nodig is:

Antidiabetica (insulinen, orale hypoglycaemica)

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

Baclofen

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

Niet-kaliumsparende diuretica

Patiënten die diuretica gebruiken en met name die patiënten met een volume- en/of zoutdepletie, kunnen na aanvang van de behandeling met een ACE-remmer excessieve verlaging van de bloeddruk ondervinden. De mogelijkheid van hypotensieve effecten kan worden verminderd door te stoppen met het diureticum, of door het volume of de zoutopname te verhogen voorafgaand aan het instellen van behandeling met lage en progressieve doses perindopril.

Bij arteriële hypertensie, wanneer eerdere behandeling met diuretica zout-/volumedepletie kan hebben veroorzaakt, moet hetzij worden gestopt met het diureticum alvorens te beginnen met de ACE-remmer, in welk geval een niet-kaliumsparend diureticum daarna opnieuw kan worden geïntroduceerd of moet de ACE-remmer worden gestart met een lage dosis en progressief worden verhoogd.

Bij met diureticum behandeld congestief hartfalen, dient de ACE-remmer te worden gestart op een zeer lage dosering, mogelijk na het verlagen van de dosering van het samengaannde 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 lisdiuretica, 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 nierfunctiestoornis.

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

Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) inclusief aspirine ≥ 3 g/dag Als ACE-remmers gelijktijdig worden toegediend met niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (bijv. acetylsalicylzuur in ontstekingsremmende doseringsschema's, COX-2remmers en niet-selectieve NSAID's) kan het antihypertensieve effect van de ACE-remmers verminderen. Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en NSAID's kan leiden tot een verhoogd risico op verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen, en tot een verhoging van de kaliumspiegels in serum, vooral bij patiënten met een reeds bestaande slechte nierfunctie. De combinatie moet met voorzichtigheid toegediend worden, met name bij ouderen. Patiënten moeten voldoende worden gehydrateerd en er moet aandacht worden geschonken aan de monitoring van de nierfunctie na aanvang van de gelijktijdige behandeling en periodiek daarna.

Gelijktijdig gebruik waarbij enige voorzichtigheid geboden is:

Antihypertensiva en vasodilatoren

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

Gliptinen (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine)

Verhoogd risico op angio-oedeem, als gevolg van verminderde activiteit van dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV) veroorzaakt door het gliptine, bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met een ACE-remmer.

Tricyclische antidepressiva/antipsychotica/anesthetica

Het gelijktijdig gebruik van sommige anesthetica, tricyclische antidepressiva en antipsychotica met ACE-remmers kan aanleiding geven tot bloeddrukdaling (zie rubriek 4.4).

Sympthomimetica

Sympthomimetica kunnen de antihypertensieve effecten van ACE-remmers verminderen.

Goud

Nitritoïde reacties (verschijnselen als rood worden van het gezicht (flushing), misselijkheid, braken en hypotensie) zijn in zeldzame gevallen gemeld bij patiënten die tegelijkertijd werden behandeld met injecteerbaar goud (sodium aurothiomalaat) en ACE-remmers, waaronder perindopril.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van ACE-remmers wordt niet aanbevolen tijdens het eerste zwangerschapstrimester (zie rubriek 4.4). Het gebruik van ACE-remmers is gecontraïndiceerd tijdens het tweede en derde zwangerschapstrimester (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Epidemiologisch bewijs aangaande het risico op teratogeniciteit naar aanleiding van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste zwangerschapstrimester is nog niet vastgesteld; hoewel een subtiele verhoging van het risico niet kan worden uitgesloten. Tenzij de voortzetting van de behandeling met ACE-remmers noodzakelijk wordt geacht, dienen patiënten met een kinderwens de behandeling te veranderen in een alternatieve anti-hypertensieve behandeling die een veilig profiel voor het gebruik tijdens de zwangerschap heeft. Wanneer de zwangerschap is vastgesteld, dient de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk te worden gestopt, en waar nodig, dient een alternatieve behandeling te worden gestart.

Blootstelling aan een ACE-remmer tijdens het tweede en derde trimester staat erom bekend humane foetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, vertraagde ossificatie van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierinsufficiëntie, hypotensie, hyperkaliëmie) te induceren (zie rubriek 5.3). Indien er een blootstelling aan een ACE-remmer is geweest tijdens het tweede zwangerschapstrimester, is een echografische controle van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Kinderen waarbij de moeder ACE-remmers kregen, moeten strikt geobserveerd worden op hypotensie (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Omdat er over het gebruik van Perindopril tert-butylamine tabletten tijdens het geven van borstvoeding geen informatie beschikbaar is, worden Perindopril tert-butylamine tabletten niet aanbevolen en hebben alternatieve behandelingen met beter vastgestelde veiligheidsprofielen tijdens de borstvoeding de voorkeur, vooral tijdens het geven van borstvoeding aan de pas of te vroeg geboren zuigeling.

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 of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen, maar bij sommige patiënten kunnen individuele, aan lage bloeddruk gerelateerde, reacties optreden, in het bijzonder aan het begin van de behandeling of in combinatie met andere antihypertensieve medicatie.

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan niet worden opgemaakt uit de beschikbare gegevens).

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Eosinofilie	<u>Soms*</u>
	Agranulocytose of pancytopenie	<u>Zeer zelden</u>
	Verminderd hemoglobine en hematocriet	<u>Zeer zelden</u>
	Leukopenie/neutropenie	<u>Zeer zelden</u>
	Hemolytische anemie bij patiënten met een congenitale deficiëntie van G-6PDH (zie rubriek 4.4)	<u>Zeer zelden</u>
	Trombocytopenie	<u>Zeer zelden</u>

Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypoglykemie (zie rubrieken 4.4 en 4.5).	<u>Soms*</u>
	Hyperkaliëmie, reversibel na het stoppen (zie rubriek 4.4)	<u>Soms*</u>
	Hyponatriëmie	<u>Soms*</u>
Psychische stoornissen	Stemmingswisselingen	<u>Soms</u>
	Slaapstoornis	<u>Soms</u>
	Depressie	<u>Soms</u>
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid	<u>Vaak</u>
	Hoofdpijn	<u>Vaak</u>
	Paresthesie	<u>Vaak</u>
	Vertigo	<u>Vaak</u>
	Somnolentie	<u>Soms*</u>
	Syncope	<u>Soms*</u>
	Verwardheid	<u>Zeer zelden</u>
Oogaandoeningen	Gezichtsstoornissen	<u>Vaak</u>
Evenwichtsorgaan- en Ooraandoeningen	Tinnitus	<u>Vaak</u>
Hartaandoeningen	Palpataties	<u>Soms*</u>
	Tachycardie	<u>Soms*</u>

	Angina pectoris (zie rubriek 4.4)	<u>Zeer zelden</u>
	Aritmie	<u>Zeer zelden</u>
	Myocardinfarct, mogelijk secundair aan excessieve hypotensie bij patiënten met een hoog risico (zie rubriek 4.4)	<u>Zeer zelden</u>
Bloedvataandoeningen	Hypotensie (en aan hypotensie gerelateerde effecten)	<u>Vaak</u>
	Vasculitis	<u>Soms*</u>
	Beroerte, mogelijk secundair aan excessieve hypotensie bij patiënten met een hoog risico (zie rubriek 4.4)	<u>Zeer zelden</u>
	Fenomeen van Raynaud	<u>Niet bekend</u>
	Overmatig blozen	<u>Zelden</u>
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoesten	<u>Vaak</u>
	Dyspneu	<u>Vaak</u>
	Bronchospasmen	<u>Soms</u>
	Eosinofiele pneumonie	<u>Zeer zelden</u>
	Rinitis	<u>Zeer zelden</u>
Maagdarmsstelselaandoeningen	Buikpijn	<u>Vaak</u>
	Constipatie	<u>Vaak</u>
	Diarree	<u>Vaak</u>
	Dysgeusie	<u>Vaak</u>
	Dyspepsie	<u>Vaak</u>
	Misselijkheid	<u>Vaak</u>
	Braken	<u>Vaak</u>
	Droge mond	<u>Soms</u>
	Pancreatitis	<u>Zeer zelden</u>
Lever- en galaandoeningen	Cytolitische of cholestatische hepatitis (zie rubriek 4.4)	<u>Zeer zelden</u>
Huid- en Onderhuidaandoeningen	Pruritus	<u>Vaak</u>
	Huiduitslag	<u>Vaak</u>
	Urticaria (zie rubriek 4.4)	<u>Soms</u>
	Angio-oedeem van het gezicht, de extremiteiten, lippen, slijmvliezen, tong, glottis en/of larynx (zie rubriek 4.4)	<u>Soms</u>
	Fotosensibiliteitsreacties	<u>Soms*</u>
	Pemfigoïd	<u>Soms*</u>
	Hyperhydrose	<u>Soms</u>
	Verergering van psoriasis	<u>Zelden</u>
	Erythema multiforme	<u>Zeer zelden</u>
Skeletspierstelsel- en Bindweefselaandoeningen	Spiërkrampen	<u>Vaak</u>
	Artralgie	<u>Soms*</u>
	Myalgie	<u>Soms*</u>
Nier- en	Nierinsufficiëntie	<u>Soms</u>

urinewegaandoeningen	Acuut nierfalen	<u>Zelden</u>
	Anurie/oligurie	<u>Zelden</u>
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Erectiele disfunctie	<u>Soms</u>
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie	<u>Vaak</u>
	Pijn op de borst	<u>Soms*</u>
	Malaise	<u>Soms*</u>
	Perifeer oedeem	<u>Soms*</u>
	Pyrexie	<u>Soms*</u>
Onderzoeken	Verhoging in bloedureum	<u>Soms*</u>
	Verhoging in bloedcreatinine	<u>Soms*</u>
	Verhoging in bloedbilirubine	<u>Zelden</u>
	Verhoging in leverenzym	<u>Zelden</u>
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Vallen	<u>Soms*</u>
Endocriene aandoeningen	Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)	<u>Zelden</u>

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

Klinische trials

Tijdens de gerandomiseerde periode van het EUROPA-onderzoek werden alleen ernstige bijwerkingen verzameld. Enkele patiënten ondervonden ernstige bijwerkingen: 16 (0,3%) van de 6122 perindopril patiënten en 12 (0,2%) van de 6107 placebo patiënten. Bij de perindoprilbehandelde patiënten was hypotensie geobserveerd bij 6 patiënten, angio-oedeem bij 3 patiënten en plotseling hartstilstand in 1 patiënt. Meer patiënten trokken zich terug door hoest, hypotensie of andere intolerantie voor perindopril, dan voor de placebo, 6,0% (n=366) versus 2,1% (n=129) respectievelijk.

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, www.lareb.nl.

4.9. Overdosering

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

De aanbevolen behandeling van overdosering is een intraveneus infuus van een gewone natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9 %). Als er hypotensie optreedt, dient de patiënt in de shockpositie gebracht te worden. Indien beschikbaar, kan men ook een infusie angiotensine II en/of

de intraveneuze toediening van catecholamines overwegen. Perindopril kan uit de algemene circulatie verwijderd worden door hemodialyse (zie rubriek 4.4). Een behandeling met een pacemaker is aangewezen bij therapieresistente bradycardie. De vitale kenmerken, de serumelektrolyten en de creatininespiegels dienen continu gevolgd te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Angiotensine Converterend Enzym remmers

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 vasoconstrictief angiotensine II, en dat het vasodilatatief bradykinine afbreekt tot een inactief heptapeptide.

Remming van het ACE leidt tot een afname van de plasmaspiegels van angiotensine II dat leidt tot een verhoging van de renineactiviteit in het plasma (door remming van de negatieve feedback van de reninesecretie) en tot een verminderde secretie van aldosteron. Aangezien ACE bradykinine inactiveert, leidt de inhibitie van ACE ook tot een verhoogde activiteit van de circulerende en lokale kallikreïne-kinine systemen (en daarom ook tot de activering van het prostaglandine systeem). Het is mogelijk dat dit mechanisme bijdraagt aan de antihypertensieve activiteit van de ACE-remmers en is deels verantwoordelijk voor enkele bijwerkingen (bijv. hoest).

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Hypertensie

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

Perindopril verlaagt de perifere vaatweerstand, wat leidt tot een bloeddrukdaling. Hierdoor stijgt de perifere doorbloeding, zonder een effect op het hartritme.

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

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

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

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

Perindopril vermindert de hypertrofie van het linkerventrikel.

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

Een bijkomende behandeling met een thiazide diureticum induceert een synergie van het additieve 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 afterload.

Studies bij patiënten met hartfalen toonden:

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

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

Patiënten met stabiel coronair vaatlijden

De EUROPA studie was een multicentrisch, internationaal, gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo gecontroleerd klinisch onderzoek die 4 jaar duurde.

Twaalfduizend tweehonderd en achttien (12218) patiënten over de 18 jaar werden gerandomiseerd tot perindopril 8 mg (n=6110) of de placebo (n=6108).

De populatie van het onderzoek had tekenen van een aandoening van de kransslagader zonder bewijs van klinische signalen van hartfalen. Totaal, 90% van de patiënten had eerder een myocardinfarct en/of eerder een kransslagader revascularisatie. De meeste patiënten kregen het geneesmiddel uit de studie bovenop de conventionele therapie inclusief plaatjesremmers, vetverlagende middelen en bètablokkers.

Het belangrijkste efficiëntie criterium was de samenstelling van het cardiovasculaire sterftcijfer, een niet fatale myocardinfarct en/of een hartstilstand met een succesvolle reanimatie. De behandeling met Perindopril tert-butylamine SUN 8 mg tabletten eenmaal daags resulteerde in een significante absolute verlaging van het primaire eindpunt van 1,9% (relatieve risico verlaging (RRR) van 20%, 95%CI [9,4; 28,6] – p<0,001).

Bij patiënten met een geschiedenis van een myocardinfarct en/of een revascularisatie werd een absolute verlaging van 2,2% waargenomen in het primaire eindpunt, dat correspondeert met een RRR van 22,4% (95%CI [12,0; 31,6] – p<0,001), vergeleken met de 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.

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

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

In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten. Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Perindopril is een pro-drug. Ongeveer 27% van de totale hoeveelheid geabsorbeerd perindopril wordt omgezet in perindopriilaat, de actieve metaboliet. Behalve 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 een lineaire verhouding tussen de perindopril-dosis en de plasmablootstelling aangetoond.

Distributie

Het distributievolume van vrij perindopriilaat bedraagt ongeveer 0,2 l/kg. De eiwitbinding van perindopriilaat aan plasma-eiwitten is 20%, met name aan angiotensine converterend-enzym, maar is concentratieafhankelijk.

Eliminatie

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

Speciale populaties

De eliminatie van perindopril is verminderd bij oudere mensen en ook bij patiënten met hartfalen of nierinsufficiëntie. Bij nierinsufficiëntie is een dosisaanpassing wenselijk, afhankelijk van de graad van nierinsufficiëntie (creatinineklaring).

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

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

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

De reproductieve toxicologische studies (ratten, muizen, konijnen en apen) toonden geen tekenen van embryotoxiciteit of teratogeniciteit. Maar de angiotensine converterend-enzym remmers als klasse bleken nadelige effecten te hebben op de late foetale ontwikkeling, wat aanleiding gaf tot foetaal overlijden en congenitale effecten bij knaagdieren en konijnen: er werden nierletsels waargenomen, alsook een toename van de peri- en postnatale mortaliteit. De vruchtbaarheid werd noch bij mannelijke, noch bij vrouwelijke ratten aangetast.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose (E460)
Magnesiumstearaat (E470b)
IJzeroxide (rood) (E172)
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551)

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

18 maanden

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

PVC blisterverpakking

Transparante PVC/Aluminiumfolie blisterverpakking

Koude vorm blisterverpakking

Ondoorzichtige koude vorm/Aluminiumfolie blisterverpakking

Verpakkingsgrootte van 30 tabletten.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp Nederland

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

RVG 35208

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 september 2008

Datum van hernieuwing van de vergunning: 24 april 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 3: 19 september 2024

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het CBG:
www.geneesmiddeleninformatiebank.nl