

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Perindopril Viatris 2,5 mg, filmomhulde tabletten  
Perindopril Viatris 5 mg, filmomhulde tabletten  
Perindopril Viatris 10 mg, filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Perindopril Viatris 2,5 mg: Elke tablet bevat 2,5 mg perindopril arginine, overeenkomend met 1,6975 mg perindopril.

Perindopril Viatris 5 mg: Elke tablet bevat 5 mg perindopril arginine, overeenkomend met 3,395 mg perindopril.

Perindopril Viatris 10 mg: Elke tablet bevat 10 mg perindopril arginine, overeenkomend met 6,790 mg perindopril.

Hulpstoffen met bekend effect: bevat lecithine (soja)

Perindopril Viatris 2,5 mg: Iedere 2,5 mg tablet bevat 33,95 mg lactosemonohydraat.

Perindopril Viatris 5 mg: Iedere 5 mg tablet bevat 67,90 mg lactosemonohydraat.

Perindopril Viatris 10 mg: Iedere 10 mg tablet bevat 135,80 mg lactose monohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Perindopril Viatris 2,5 mg filmomhulde tabletten zijn witte, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met de inscriptie "PA" boven "1" op de ene zijde en "M" aan de andere kant.

Perindopril Viatris 5 mg filmomhulde tabletten zijn groene capsulevormige, biconvexe filmomhulde tabletten met inkeping en met de inscriptie "PA2" op de ene zijde en "M" aan de andere kant. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Perindopril Viatris 10 mg filmomhulde tabletten zijn groene, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met de inscriptie "PA3" op de ene zijde en "M" aan de andere kant.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Hypertensie: behandeling van hypertensie.

Hartfalen: behandeling van symptomatisch hartfalen. [enkel voor 2,5 mg en 5 mg]

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 Viatris 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 5 mg toegediend eenmaal per dag 's morgens.

Patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteron systeem (in het bijzonder, renovasculaire hypertensie, zout- en/of volumedepletie, decompensatio cordis of ernstige hypertensie) kunnen een overmatig bloeddrukdaling vertonen na de eerste dosis. Een startdosis van 2,5 mg is aanbevolen bij dergelijke patiënten en de behandeling dient opgestart te worden onder medisch toezicht. De dosis mag worden verhoogd tot 10 mg eenmaal per dag na één maand behandeling.

Symptomatische hypotensie kan optreden na het opstarten van de behandeling met Perindopril Viatris; dit is meer waarschijnlijk bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met diuretica. Voorzorg is daarom aanbevolen aangezien deze patiënten een volume- en/of zoutdepletie kunnen vertonen. Indien mogelijk, dient het diureticum stopgezet te worden 2 tot 3 dagen voor het begin van de behandeling met Perindopril Viatris (zie rubriek 4.4).

Bij hypertensiepatiënten waarbij de diuretica niet kunnen worden stopgezet, dient de behandeling met Perindopril Viatris opgestart te worden in een dosis van 2,5 mg. De nierfunctie en de serumkaliumconcentratie dienen gecontroleerd te worden. De volgende dosis van Perindopril Viatris 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 2,5 mg die progressief kan worden verhoogd tot 5 mg na één maand, en vervolgens tot 10 mg indien nodig afhankelijk van de nierfunctie (zie tabel 1 "Dosisaanpassing bij nierinsufficiëntie hieronder).

### Symptomatisch hartfalen

Het is aanbevolen dat Perindopril Viatris, 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 2,5 mg, die 's morgens wordt ingenomen. Deze dosis mag na twee weken worden verhoogd tot 5 mg één maal per dag 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 als patiënten met een hoog risico worden beschouwd (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 Viatris. De bloeddruk, de nierfunctie, en de serumkaliumconcentratie dienen strikt gecontroleerd te worden, zowel voor als tijdens de behandeling met Perindopril Viatris (zie rubriek 4.4). [enkel voor 2,5 mg en 5 mg]

#### Stabiel coronair vaatlijden

Perindopril Viatris dient te worden gestart in een dosering van 5 mg eenmaal daags en na 2 weken te worden verhoogd naar 10 mg eenmaal daags, afhankelijk van de nierfunctie en indien de dosering van 5 mg goed verdragen wordt.

Oudere patiënten dienen de eerste week 2,5 mg eenmaal daags te krijgen, en de daaropvolgende week 5 mg eenmaal daags, voordat de dosis, afhankelijk van de nierfunctie (zie Tabel 1 “Dosisaanpassing bij nierinsufficiëntie”), wordt verhoogd tot 10 mg eenmaal daags. De dosis dient alleen verhoogd te worden als de voorafgaande lagere dosering goed verdragen wordt.

Speciale populatie:

#### Dosisaanpassing bij 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
$CICR \geq 60$	5 mg per dag
$30 < CICR < 60$	2,5 mg per dag
$15 < CICR < 30$	2,5 om de dag
Patiënten onder hemodialyse*	
$CICR < 15$	2,5 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.

#### Dosisaanpassing bij leverinsufficiëntie

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

#### Pediatrische patiënten (jonger dan 18 jaar)

De veiligheid en werkzaamheid bij gebruik bij kinderen en jongeren werden niet bepaald. De huidige beschikbare gegevens staan beschreven in rubriek 5.1 maar een aanbeveling voor de dosering kan niet worden gegeven. Het gebruik bij kinderen en jongeren is daarom niet aanbevolen.

#### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Het wordt aanbevolen om Perindopril Viatris eenmaal per dag in te nemen, 's morgens voor de maaltijd.

### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor een andere ACE-remmer, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem geassocieerd met een eerdere behandeling met een ACE-remmer (zie rubriek 4.4);
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem;
- Tweede en derde zwangerschapstrimester (zie rubrieken 4.4 en 4.6);
- Bij patiënten met een pinda-allergie of soja-allergie (lecithine).
- Het gelijktijdig gebruik van Perindopril Viatris met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met Perindopril Viatris mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubrieken 4.4 en 4.5).
- Extracorporele behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken (zie rubriek 4.5);
- Aanzienlijke bilaterale stenose van de renale arterie of stenose van de arterie naar één enkele functionerende nier (zie rubriek 4.4).

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### Stabiel coronair vaatlijden

Als zich in de eerste maand van de behandeling met Perindopril Viatris een episode van instabiele angina pectoris (al dan niet ernstig) voordoet, dient een zorgvuldige inschatting van het voordeel/risico plaats te vinden, alvorens de behandeling wordt voortgezet.

#### Hypotensie

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

Indien hypotensie optreedt, dient de patiënt in rugligging gelegd te worden en, indien nodig, dient een intraveneus infuus van een natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9 %) aangelegd te worden. Een voorbijgaande hypotensieve respons is geen contra-indicatie voor verdere doses, die gewoonlijk zonder enig probleem kunnen worden toegediend wanneer de bloeddruk gestegen is na volume-expansie. Bij sommige patiënten met congestief hartfalen die een normale of lage bloeddruk hebben, kan er een bijkomende verlaging van de systemische bloeddruk optreden met Perindopril Viatris. Dit effect is verwacht en is gewoonlijk geen reden om de behandeling stop te zetten. Als de hypotensie symptomatisch wordt, kan er een dosisverlaging of een stopzetting van behandeling met Perindopril Viatris nodig zijn.

#### Aorta- en mitralisklepstenose / hypertrofische cardiomyopathie

Zoals bij andere ACE-remmers, dient Perindopril Viatris met voorzorg toegediend te worden

bij patiënten met mitralisklepstenose en obstructie in de uitstroom van het linkerventrikel (zoals aortastenose of hypertrofische cardiomyopathie).

#### Nierinsufficiëntie

In geval van nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 60 ml/min) dient de initiële dosis Perindopril Viatris 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 verdere verstoring van de nierfunctie.

Acute nierinsufficiëntie, gewoonlijk reversibel, is in deze situatie gerapporteerd.

Bij sommige patiënten met bilaterale stenose van de renale arterie of stenose van de renale arterie naar één enkele functionerende 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 Viatris.

Sommige hypertensieve patiënten zonder duidelijk vooraf bestaand renovasculair lijden ontwikkelden stijgingen in de bloed ureumspiegels en serum creatininespiegels, die gewoonlijk ondergeschikt en voorbijgaand zijn, vooral als Perindopril Viatris 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 Viatris nodig zijn.

#### Patiënten onder hemodialyse

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

#### Niertransplantatie

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

#### Renovasculaire hypertensie

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

#### 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 Viatris (zie rubriek 4.8). Dit effect kan optreden gedurende de hele behandeling.

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

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

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met NEP-remmers (bijv. racecadotril), mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en gliptinen (bijv. linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) kan leiden tot een verhoogd risico op angio-oedeem (bijv. zwelling van de luchtwegen of de 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) en gliptinen (bijv. linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) bij een patiënt die al een ACE-remmer gebruikt.

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

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

#### Anafylactoïde reacties tijdens desensibilisatie

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

#### Leverinsufficiëntie

In zeldzame gevallen zijn ACE-remmers in verband gebracht met een syndroom dat begint

met cholestatische geelzucht en overgaat in fulminante hepatische necrose en (soms) overlijden. Het mechanisme van dit syndroom is onbekend. Patiënten die ACE-remmers gebruiken en geelzucht of een duidelijke verhoging van de leverenzymen ontwikkelen dienen te stoppen met de ACE-remmer en de geëigende medische follow-up krijgen (zie rubriek 4.8).

#### Neutropenie/Agranulocytose/Thrombocytopenie/Anemie

Er werd neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie gerapporteerd bij patiënten die ACE-remmers kregen. Bij patiënten met een normale nierfunctie en geen andere complicerende factoren, treedt er zelden neutropenie op. Perindopril dient met uiterste voorzorg gebruikt te worden bij patiënten met 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 te rapporteren (bijv. keelpijn, koorts).

#### Ras

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

#### Hoest

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

#### Chirurgie/anesthesie

Bij patiënten die een zware chirurgische ingreep ondergaan of tijdens anesthesie met middelen die aanleiding geven tot hypotensie, kan Perindopril Viatris 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.

#### Hyperkaliëmie:

Er werden stijgingen in de serumspiegel van kalium waargenomen bij sommige patiënten behandeld met ACE-remmers, inclusief perindopril. ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken omdat ze de afgifte van aldosteron remmen. Het effect is doorgaans niet significant bij patiënten met een normale nierfunctie. Risicofactoren van ontwikkeling van hyperkaliëmie zijn nierinsufficiëntie, verslechtering van de nierfunctie, leeftijd (> 70 jaar), diabetes mellitus, intercurrente evenementen, vooral dehydratie, acute hartdecompensatie, metabole acidose en gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica (bv. spironolacton, eplerenon, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumhoudende zoutvervangers, of patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken die gepaard gaan met een stijging van de serumkaliumconcentratie (bv. heparine, cotrimoxazol, ook bekend als trimethoprim/sulfamthoxazol) en vooral aldosteron-antagonisten of angiotensinereceptorblokkers.

Het geruk van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica of kaliumhoudende zoutvervangers, vooral bij patiënten met een verminderde nierfunctie kan leiden tot een significante verhoging van het serumkalium. Hyperkaliëmie kan ernstige, soms fatale hartritmestoornissen veroorzaken. Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die ACE-remmers krijgen, en de

serumkaliumspiegel en de nierfunctie dienen gecontroleerd te worden. Als gelijktijdig gebruik van bovengenoemde geneesmiddelen noodzakelijk lijkt, moeten ze toch met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt en is er een regelmatige monitoring van de serumkaliumconcentraties aanbevolen (zie rubriek 4.5).

#### Diabetici

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

#### Lithium

De combinatie van lithium en perindopril is gewoonlijk niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

#### Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers

De combinatie van perindopril en kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers 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 geneesmiddel niet aanbevolen.

#### Zwangerschap

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).

#### Hulpstoffen

Vanwege de aanwezigheid van lactose, mogen patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficientie of glucose-galactose malabsorptie dit geneesmiddel niet gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat soja. Dit geneesmiddel niet gebruiken indien u allergisch bent voor pinda's of soja. - zie rubriek 4.3.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **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-lireceptorantagonisten 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 het risico op angio-oedeem verhogen

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd omdat dit het risico op angio-oedeem verhoogt (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na het innemen van de laatste dosis perindopril worden gestart. Perindopril-therapie mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en gliptinen (bijv. linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) kan leiden tot een verhoogd risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

#### Geneesmiddelen die hyperkaliëmie veroorzaken

Hoewel de serumkaliumspiegel doorgaans binnen normale grenswaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met Perindopril Viatris behandeld worden. Sommige geneesmiddelen of therapeutische klassen kunnen het optreden van hyperkaliëmie verhogen: aliskiren, kaliumzout, kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamteren of amiloride), ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten, NSAID's, heparines, immunosuppressiva zoals ciclosporine of tacrolimus, trimethoprim en cotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), aangezien bekend is dat trimethoprim werkt als een kaliumsparend diureticum zoals amiloride. De combinatie van deze geneesmiddelen verhoogt het risico op hyperkaliëmie. Daarom wordt de combinatie van Perindopril Viatris en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Indien gelijktijdig gebruik aangewezen is, moeten ze met voorzorg en frequente controle van de serumkaliumspiegel gebruikt worden.

Gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

#### *Aliskiren*

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

#### Extracorporale behandelingen

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

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.

Gelijktijdig gebruik afgeraden (zie rubriek 4.4)

#### *Aliskiren*

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

*Gelijktijdige behandeling met ACE-remmer en angiotensine-receptorblokker*

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

*Estramustine*

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

*Cotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol)*

Patiënten die gelijktijdig cotrimoxazol (trimethoprim/ sulfamethoxazol) gebruiken, hebben mogelijk een verhoogd risico op hyperkaliëmie (zie rubriek 4.4).

*Kaliumsparende diuretica (bijv. triamtereen, amiloride...), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers*

Hyperkaliëmie (mogelijk letaal), met name samen met verminderde nierfunctie (additieve hyperkaliëmie effecten). Hoewel de kaliumconcentratie in het serum gewoonlijk binnen normale limieten blijft, kan er hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die worden behandeld met perindopril. De kaliumsparende diuretica bijv. spironolacton, triamtereen of amiloride, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers kunnen leiden tot een significante stijging van het serumkalium. Voorzichtigheid is ook geboden wanneer Perindopril Viatrix samen met andere middelen die het serumkalium verhogen, zoals trimethoprim en cotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol) wordt toegediend, omdat trimethoprim bekend staat als een kaliumsparend diureticum zoals amiloride. Daarom is de combinatie van perindopril met bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Als een gelijktijdig gebruik aangewezen is moet dit met voorzorg gebeuren en met een frequente controle van de kaliumconcentraties in het serum. Voor gebruik van spironolacton bij hartfalen, zie hieronder.

*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 voorzorgen vereist zijn

*Antidiabetica (insulines, orale hypoglycaemica)*

Epidemiologische studies wijzen erop dat gelijktijdige toediening van ACE-remmers en antidiabetica (insulines, orale hypoglycaemica) aanleiding kan geven tot een verhoging van het bloedsuikerverlagend effect met een risico op hypoglykemie. Dit lijkt zich vooral voor te doen tijdens de eerste weken van de combinatiebehandeling en bij patiënten met niersufficiëntie.

### Baclofen

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

### Niet-kaliumsparende diuretica

Patiënten die diuretica gebruiken en met name die patiënten met een volume- en/of zoutdepletie, kunnen na aanvang van de behandeling met een ACE-remmer excessieve verlaging van de bloeddruk ondervinden. De mogelijkheid van hypotensieve effecten kan worden verminderd door te stoppen met het diureticum, of door het volume of de zoutopname te verhogen voorafgaand aan het instellen van behandeling met lage en progressieve doses perindopril. Bij arteriële hypertensie, wanneer eerdere behandeling met diuretica zout-/volumedepletie kan hebben veroorzaakt, moet hetzij worden gestopt met het diureticum alvorens te beginnen met de ACE-remmer, in welk geval een niet-kaliumsparend diureticum daarna opnieuw kan worden geïntroduceerd of moet de ACE-remmer worden gestart met een lage dosis en progressief worden verhoogd.

Bij met diureticum behandeld congestief hartfalen, dient de ACE-remmer te worden gestart op een zeer lage dosering, mogelijk na het verlagen van de dosering van het samengaande nietkaliumsparende diureticum. In alle gevallen moet de nierfunctie (creatininespiegels) worden gecontroleerd tijdens de eerste paar weken van behandeling met ACE-remmers.

### Kaliumsparende diuretica (eplerenon, spironolacton)

Met eplerenon of spironolacton in dosissen tussen 12,5 mg tot 50 mg per dag en lage doses ACE-remmers: Bij de behandeling van klasse II-IV-hartfalen (NYHA) met een ejectiefractie <40% en met eerdere behandeling met ACE-remmers en lisdiuretica, is er risico op hyperkaliëmie, mogelijk letaal, vooral als de aanbevelingen voor het voorschrijven voor deze combinatie niet gevolgd worden. Voor de combinatie wordt gestart, moet de afwezigheid van hyperkaliëmie en nierinsufficiëntie gecontroleerd worden.

Het is aanbevolen om de kaliëmie en de creatininemie strikt te controleren, wekelijks in de eerste maand van de behandeling en daarna maandelijks.

### Niet-steroïdale anti-inflammatoire medische producten (NSAID's) inclusief aspirine $\geq 3$ g/dag

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

### Racecadotril

Van ACE-remmers (bv. perindopril) is bekend dat ze angio-oedeem veroorzaken. Dit risico kan verhoogd zijn wanneer zij gelijktijdig met racecadotril (een geneesmiddel tegen acute diarree) worden gebruikt.

### mTOR-remmers (bv. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

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

Gelijktijdig gebruik dat enige zorg vereist

### Antihypertensiva en vasodilatatoren

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

vasodilatoren, kan de bloeddruk nog meer verlagen.

*Gliptines (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine)*

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

*Tricyclische antidepressiva/antipsychotica/anesthetica*

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

*Sympathomimetica*

Sympathomimetica kunnen de antihypertensieve effecten van ACE-remmers verminderen.

*Goud*

Nitritoïde reacties (symptomen houden in rood worden in het gezicht, misselijkheid, braken en hypotensie) zijn zelden gemeld bij patiënten in behandeling met een goudinjectie (natriumaurothiomalaat) en gelijktijdig gebruik van een behandeling met een ACE-remmer inclusief perindopril.

*Ciclosporin*

Hyperkaliëmie kan optreden bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met ciclosporine. Monitoring van serumkalium wordt aanbevolen.

*Heparine*

Hyperkaliëmie kan optreden bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met heparine. Monitoring van serumkalium wordt aanbevolen.

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

### Zwangerschap

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

Epidemiologisch bewijs aangaande het risico van teratogeniciteit volgend op het blootstellen aan ACE-remmers gedurende het eerste trimester van de zwangerschap is niet eenduidig; echter een klein verhoogd risico kan niet worden uitgesloten. Tenzij vervolgh therapie met ACE-remmers van essentieel belang wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen overstappen op een alternatieve anti-hypertensie behandeling met een veilig profiel voor het gebruik bij zwangerschap. Als zwangerschap is gediagnosticeerd, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt worden en indien van toepassing, moet met een andere behandeling gestart worden.

Blootstelling aan een ACE-remmer behandeling tijdens de tweede en derde trimesters veroorzaakt foetotoxiciteit bij de mens (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, vertraging van de verbening van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) (zie rubriek 5.3). Indien de moeder vanaf het tweede trimester van de zwangerschap is blootgesteld aan ACE-remmers wordt aanbevolen de nierfunctie en de schedel te controleren door middel van een echografie. Kinderen wiens moeders ACE-remmers hebben genomen moeten nauwkeurig onderzocht worden op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

### Borstvoeding

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van Perindopril Viatrix tijdens het

geven van borstvoeding, wordt Perindopril Viatris niet aanbevolen en verdienen 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 is geen effect waargenomen op het reproductievermogen of de vruchtbaarheid.

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

Perindopril Viatris heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij sommige patiënten kunnen zich echter reacties in verband met een bloeddrukdaling voordoen, vooral bij het begin van de behandeling of in combinatie met een ander antihypertensivum.

Dit kan een negatieve invloed hebben op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van perindopril komt overeen met het veiligheidsprofiel van ACE-remmers:

De meest frequente bijwerkingen die werden gerapporteerd in klinische studies en die werden waargenomen bij perindopril zijn: duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie, vertigo, gezichtsstoornissen, tinnitus, hypotensie, hoesten, dyspneu, buikpijn, constipatie, diarree, dysgeusie, dyspepsie, misselijkheid, braken, pruritus, huiduitslag, spierkrampen en asthenie.

##### b. Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen werden waargenomen tijdens klinische studies en/of postmarketing gebruik met perindopril en zijn ingedeeld volgens de volgende frequentie:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); 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, verminderd hemoglobine en hematocriet, leukopenie/neutropenie, hemolytische anemie bij patiënten met een congenitale G-6PDH-deficiëntie (zie rubriek 4.4), trombocytopenie	Zeer zelden
<b>Endocriene aandoeningen</b>	Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)	Zelden
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	Hypoglykemie (zie rubrieken 4.4 en 4.5) *	Soms
	Hyperkaliëmie*, reversibel na het stoppen (zie rubriek	Soms

	4.4), hyponatriëmie*	
<b>Psychische stoornissen</b>	Stemmingswisselingen of slaapstoornissen Depressie	Soms
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Hoofdpijn, duizeligheid, vertigo, paresthesie	Vaak
	Slaperigheid*, syncope*	Soms
	Verwardheid	Zeer zelden
<b>Oogaandoeningen</b>	Visuele stoornissen	Vaak
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	Tinnitus	Vaak
<b>Hartaandoeningen</b>	Palpataties*, tachycardie*	Soms
	Aritmie, angina pectoris en 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
	Overmatig blozen	Zelden
	Beroerte, mogelijk secundair aan excessieve hypotensie bij patiënten met een hoog risico (zie rubriek 4.4).	Zeer zelden
	Vasculitis*	Soms
	Fenomeen van Raynaud	Niet bekend
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	Hoesten, dyspneu	Vaak
	Bronchospasme	Soms
	Eosinofiele pneumonie, rinitis	Zeer zelden
<b>Maag-darmstelselaandoeningen</b>	Misselijkheid, braken, buikpijn, dysgeusie, dyspepsie, diarree, constipatie	Vaak
	Droge mond	Soms
	Pancreatitis	Zeer zelden
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	Cytolytische of cholestatische hepatitis (zie rubriek 4.4).	Zeer zelden
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Huiduitslag, pruritus	Vaak
	Angio-oedeem van het gelaat, de ledematen, de lippen, de slijmvliezen, de tong, de glottis en de larynx (zie rubriek 4.4), urticaria, fotosensitiviteitsreactie*, pemfigoïd*, hyperhydrose	Soms
	Verergering van psoriasis*	Zelden
	Erythema multiforme	Zeer zelden
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>	Spierkrampen	Vaak
	Artralgie*, myalgie*	Soms

<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	Nierinsufficiëntie	Soms
	Anurie/oligurie* Acuut nierfalen	Zelden
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	Erectiele disfunctie	Soms
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Asthenie	Vaak
	pijn op de borst*, malaise*, perifeer oedeem*, pyrexie*	Soms
<b>Onderzoeken</b>	Bloed ureum verhoogd*, bloed creatinine verhoogd*	Soms
	Verhoging in bloedbilirubine, Verhoging in leverenzym	Zelden
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>	Vallen*	Soms

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

#### Klinische onderzoeken:

Tijdens de gerandomiseerde periode van de EUROPA studie, werden uitsluitend ernstige bijwerkingen verzameld. Weinig patiënten kregen te maken met ernstige bijwerkingen: 16 (0,3 %) van de 6122 perindopril patiënten en 12 (0,2 %) van de 6107 placebo patiënten. Bij 6 met perindopril behandelde patiënten werd hypotensie waargenomen, angio-oedeem bij 3 patiënten en plotselinge hartstilstand bij 1 patiënt. Meer patiënten trokken zich terug vanwege 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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

#### België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## 4.9 Overdosering

### Symptomen

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

### Behandeling

De aanbevolen behandeling van overdosering is een intraveneus infuus van een natriumchlorideoplossing 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: ACE-remmer, normaal.  
ATC-code: C09AA04

#### 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 een verminderde secretie van aldosteron. Aangezien ACE bradykinine inactieveert, leidt de remming van het ACE ook tot een verhoogde activiteit van de circulerende en lokale kallikreïne-kinine systemen (en daarom ook tot de activering van het prostaglandine systeem). Het is mogelijk dat dit mechanisme bijdraagt tot de bloeddrukverlagende werking van de ACE-remmers en deels verantwoordelijk is voor sommige van hun bijwerkingen (bijv. hoest).

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

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### Hypertensie:

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

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

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

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

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

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

Perindopril vermindert de hypertrofie van het linkerventrikel.

Bij de mens, bleek perindopril vasodilaterende eigenschappen te bezitten. Het verbetert de

elasticiteit van de grote arteriën en vermindert de media-lumenverhouding 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 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 2,5 mg perindopril arginine aan patiënten met lichte tot matig hartfalen niet gepaard met een significante bloeddrukdaling in vergelijking met placebo. [enkel voor 2,5 mg en 5 mg]

#### Patiënten met stabiel coronair vaatlijden:

De EUROPA studie was een multicenter, internationaal, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek dat 4 jaar heeft geduurd.

Twaalfduizendtweehonderdenachtien (12.218) patiënten ouder dan 18 werden gerandomiseerd op perindopril tert-butylamine 8 mg (overeenkomend met 10 mg perindopril arginine) (n=6110) of placebo (n=6108) gezet.

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

Het belangrijkste werkzaamheids criterium was het samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, niet dodelijk myocardinfarct en/of hartstilstand met succesvolle reanimatie. Behandeling met perindopril tert-butylamine 8 mg (overeenkomend 10 mg perindopril arginine) eenmaal daags resulteerde in een significante absolute reductie in het primaire eindpunt van 1,9% (relatieve risicoreductie van 20%, 95%CI [9.4; 28.6] - p<0.001).

In patiënten met een myocardinfarct en/of revascularisatie in de voorgeschiedenis was de absolute risico reductie in het primaire eindpunt 2,2 %, wat een relatieve risicoreductie van 22,4 % betekent 95%CI [12.0; 31.6] - p<0.001) ten opzichte van placebo.

#### Pediatrische patiënten

De veiligheid en de 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 m<sup>2</sup>, 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 dat ze ten minste 24 maanden gevolgd werden (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.

Gegevens van klinische studies met dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

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, verloopt de absorptie van perindopril snel en de piekconcentratie is binnen 1 uur volledig. De plasmahalfwaardetijd van perindopril is 1 uur.

Perindopril is een pro-drug. Zevenentwintig procent van de toegediende dosis perindopril bereikt de bloedstroom als de actieve metaboliet perindopriilaat. Behalve het actieve perindopriilaat, ontstaan uit perindopril vijf metabolieten, alle inactief. De piekplasmaconcentratie van perindopriilaat wordt bereikt binnen 3 tot 4 uur.

Omdat inname van voedsel omzetting naar perindopriilaat vermindert en daarmee de

biologische beschikbaarheid, dient perindopril arginine eenmaal daags oraal te worden toegediend in een enkele dosering 's morgens voor de maaltijd.

#### Distributie

Het distributievolume bedraagt ongeveer 0,2 l/kg voor ongebonden perindopriilaat. De proteïnebinding van perindopriilaat aan plasmaproteïnen is 20 %, hoofdzakelijk aan angiotensine omvormend enzym, maar is afhankelijk van de concentratie.

#### Eliminatie

Perindopriilaat wordt uitgescheiden in de urine en de terminale halfwaardetijd van de ongebonden fractie is ca. 17 uur, wat binnen 4 dagen resulteert in steady-state.

#### Speciale populaties

Eliminatie van perindopriilaat is langzamer bij oudere mensen, en ook bij patiënten met hartfalen of nierinsufficiëntie. Aanpassing van de dosering bij nierinsufficiëntie is wenselijk afhankelijk van de mate van verslechtering (creatinine-klaring).

Dialyseklaring van perindopriilaat is gelijk aan 70 ml/min.

De kinetiek van perindopril wordt gewijzigd bij patiënten met cirrose: leverklaring van het moedermolecuul wordt met de helft verminderd. De hoeveelheid gevormd perindopriilaat wordt echter niet verminderd en daarom is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

#### Lineariteit/non-lineariteit

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

### **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. De angiotensine converterend-enzym remmers als klasse, bleken echter 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. De vruchtbaarheid nam niet af bij mannelijke en vrouwelijke ratten.

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Kern:

Lactosemonohydraat  
Magnesiumstearaat  
Maltodextrine  
Watervrij siliciumdioxide  
Natriumzetmeelglycolaat (type A)  
Povidon (K 30)

Filmomhulling: [enkel voor 2,5 mg tablet]

Polyvinyl alcohol-gedeeltelijk gehydrolyseerd, titaandioxide (E171), talk (E553b), lecithine (soja) (E322), xanthaangom (E415).

Filmomhulling: [enkel voor 5 mg en 10 mg tablet]

Polyvinyl alcohol-gedeeltelijk gehydrolyseerd, titaandioxide (E171), talk (E553b), chinolinegeel (E104), Brilliantblauw FCF (E133), lecithine (soja) (E322), xanthaangom (E415), geel ijzeroxide (E172).

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

Na eerste opening van de tablettencontainer: 6 maanden.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

HDPE-tablettencontainer, bestaande uit een wit gekleurde HDPE fles met een witte ondoorzichtige polypropyleen (PP) schroefdop met droogmiddel. Verpakkingsgrootte van 30, 60, 90, 100 filmomhulde tabletten.

Koudvorm folie blisterverpakking bestaande uit een aluminiumfolie laag met een matte gecoatete binnenzijde en glanzende buitenzijde waartussen een laag met droogmiddel is geperst. Verpakkingsgrootte van 10, 14, 30, 60, 90, 100 filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

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

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Viatrix GX  
Terhulpesteenweg 6A  
B-1560 Hoeilaart

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

Perindopril Viatrix 2,5 mg, filmomhulde tabletten: BE388796 (blister)

Perindopril Viatrix 2,5 mg, filmomhulde tabletten: BE388805 (fles)

Perindopril Viatrix 5 mg, filmomhulde tabletten: BE388814 (blister)

Perindopril Viatris 5 mg, filmomhulde tabletten: BE388823 (fles)  
Perindopril Viatris 10 mg, filmomhulde tabletten: BE388832 (blister)  
Perindopril Viatris 10 mg, filmomhulde tabletten: BE388841 (fles)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25/03/2011

Datum van laatste verlenging: 12/12/2018

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

12/2025

Datum van goedkeuring: 01/2026