

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Perindopril Krka 8 mg tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

### Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke tablet bevat 120,8 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte tot bijna witte, ronde (diameter 12 mm), enigzins biconvexe tabletten met afgeronde kanten en breukstreep aan één zijde. De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Hypertensie:

Behandeling van hypertensie.

#### Stabiel coronair vaatlijden:

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

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

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

#### Hypertensie:

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

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

Patiënten met 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 mg is aanbevolen bij dergelijke patiënten en de behandeling dient opgestart te worden onder medisch toezicht.

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

Symptomatische hypotensie kan optreden na het opstarten van de behandeling met perindopril; dit is meer waarschijnlijk bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met diuretica.

Voorzorg is daarom aanbevolen aangezien deze patiënten een volume- en/of zoutdepletie kunnen

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

vertonen.

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

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

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

#### Stabiel coronair vaatlijden:

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

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

#### *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/dag
$30 < Cl_{Cr} < 60$	2 mg/dag
$15 < Cl_{Cr} < 30$	2 mg om de dag
Patiënten onder hemodialyse*, $Cl_{Cr} < 15$	2 mg op de dag van dialyse

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

#### *Patiënten met leverinsufficiëntie*

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

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Perindopril Krka bij kinderen en jongeren beneden de 18 jaar werden nog 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 is aanbevolen om perindopril eenmaal per dag in te nemen, 's morgens voor de maaltijd.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een andere ACE-remmer (Angiotensine-

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

- Conversie-Enzym remmer) of voor één 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);
- Het gelijktijdig gebruik van Perindopril Krka 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 Krka 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 bloed met negatief geladen oppervlakken (zie rubriek 4.5);
- Significante bilaterale stenose van de nierslagader of stenose van de ader naar een enkelvoudig werkende nier (zie rubriek 4.4).

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

##### Stabiel coronair vaatlijden:

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

##### Hypotensie:

ACE-remmers kunnen een bloeddrukdaling teweegbrengen. Symptomatische hypotensie komt zelden voor bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie en zal eerder voorkomen bij patiënten met volumedepletie bijvoorbeeld ten gevolge van behandeling met diuretica, een zoutarme voeding, dialyse, diarree of braken, of bij patiënten met een ernstige renine-afhankelijke hypertensie (zie 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 9 mg/ml (0,9%) oplossing aangelegd te worden. Een voorbijgaande hypotensieve respons is geen contra-indicatie voor verdere doses, die gewoonlijk zonder enig probleem kunnen worden toegediend wanneer de bloeddruk gestegen is na volume-expansie.

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

##### 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 gecombineerd gebruik van ACE-remmers,

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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.

Aorta- en mitralisklepstenose / hypertrofische cardiomyopathie:

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

Nierinsufficiëntie:

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

Bij patiënten met symptomatisch hartfalen, kan de hypotensie na het opstarten van de behandeling met ACE-remmers leiden tot een 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 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 duidelijk vooraf bestaand renovasculair lijden ontwikkelden stijgingen in de bloed ureumspiegels en serum creatininespiegels, die gewoonlijk ondergeschikt en voorbijgaand zijn, vooral als perindopril werd toegediend samen met een diureticum. Dit is meer waarschijnlijk bij patiënten met vooraf bestaande nierstoornissen. Er kan een dosisverlaging en/of een stopzetting van het diureticum en/of van perindopril nodig zijn.

Patiënten onder hemodialyse:

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

Niertransplantatie:

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

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

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 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 rubrieken 4.3 en 4.5).

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

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

Er zijn geïsoleerde meldingen van patiënten die bij gebruik van ACE-remmers en een gelijktijdige desensibilisatiebehandeling met antigif tegen Hymenoptera (bijen, wespen) aanhoudende levensbedreigende anafylactische reacties doormaakten. Deze reacties kunnen echter voorkomen worden door tijdelijke stopzetting van de behandeling met ACE-remmers, 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 te krijgen (zie rubriek 4.8).

#### Neutropenie/Agranulocytose/Thrombocytopenie/Anemie:

Er werd neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie gerapporteerd bij patiënten die ACE-

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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

#### Chirurgie/anesthesie:

Bij patiënten die een zware chirurgische ingreep ondergaan of tijdens anesthesie met middelen die aanleiding geven tot hypotensie, kan perindopril de vorming van angiotensine II blokkeren, secundair aan de compensatoire afgifte van renine. De behandeling dient 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. Risicopatiënten voor het ontwikkelen van hyperkaliëmie zijn diegenen met nierinsufficiëntie, verslechtering van de nierfunctie, leeftijd (> 70 jaar), diabetes mellitus, tussentijdse events, met name dehydratie, acute cardiale decompensatie en metabolische acidose; of diegenen met een gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumhoudende zoutvervangers, of patiënten die andere medicijnen gebruiken die in verband worden gebracht met een verhoogd serumkalium (bijv. heparine, trimethoprim of co-trimoxazol ook bekend als trimethoprim / sulfamethoxazol of, in het bijzonder, aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers). Hyperkaliëmie kan ernstige, soms dodelijke arrhythmie veroorzaken. Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers en de bovengenoemde middelen 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 gewoonlijk niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

#### Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutsubstituenten:

De combinatie van perindopril en kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

zoutsubstituenten is gewoonlijk niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

#### 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.

#### Lactose:

Perindopril Krka tabletten bevatten lactose (als lactose monohydraat). Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### 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).

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

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

#### ***Geneesmiddelen die hyperkaliëmie induceren***

Sommige geneesmiddelen of therapeutische klassen kunnen het optreden van hyperkaliëmie verhogen: aliskiren, kaliumzout, kaliumsparende diuretica, ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten, NSAIDs, heparinen, immunosuppressiva zoals ciclosporine of tacrolimus, trimethoprim, co-trimoxazol (trimethoprim / sulfamethoxazol). 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 risico op hyperkaliëmie, verslechtering van de nierfunctie en toename van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

##### Extracorporale behandelingen:

Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken zoals dialyse of hemofiltratie met bepaalde membranen met hoge flux (bijv. polyacrylonitrilmembranen) en lipoproteïne-afereze met lage dichtheid met dextraansulfaat als gevolg van een verhoogd risico op ernstige anafylactoïde reacties (zie rubriek 4.3). Als een dergelijke behandeling nodig is, moet worden overwogen om een ander type dialysemembraan of een andere klasse antihypertensiva te gebruiken.

##### Sacubitril/valsartan:

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met sacubitril / valsartan is gecontra-indiceerd omdat dit het



1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

risico op angio-oedeem verhoogt (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

***Afgeraden gelijktijdig gebruik (zie rubriek 4.4):***

Aliskiren:

Bij andere patiënten dan patiënten met diabetes of nierfunctiestoornis, risico op hyperkaliëmie, verslechtering van de nierfunctie en toename van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

Gelijktijdige behandeling met ACE-remmer en angiotensine-receptorblokker:

In de literatuur is gerapporteerd dat bij patiënten met vastgestelde atherosclerotische ziekte, hartfalen, of bij diabetes met eindorgaanbeschadiging, gelijktijdige behandeling met ACE-remmer en angiotensine-receptorblokker in verband is gebracht met een hogere frequentie van hypotensie, syncope, hyperkaliëmie en verslechtering van de nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een 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).

Co-trimoxazol (trimethoprim / sulfamethoxazol):

Patiënten die gelijktijdig co-trimoxazol (trimethoprim / sulfamethoxazol) gebruiken, kunnen een verhoogd risico op hyperkaliëmie hebben (zie rubriek 4.4).

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zouten:

Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie (potentieel lethaal) optreden bij sommige patiënten die met perindopril worden behandeld vooral in combinatie met nierinsufficiëntie (additieve hyperkaliëmie-effecten). 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 Krka met andere middelen die het serumkalium verhogen, zoals trimethoprim en co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), omdat bekend is dat trimethoprim een kaliumsparende diureticum is zoals amiloride. 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.

Voor gebruik van spironolacton bij hartfalen, zie hieronder.

Lithium:

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

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

Antidiabetica (insulines, orale hypoglycaemica):

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

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

**Baclofen:**

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

**Niet-kaliumsparende diuretica:**

Patiënten die behandeld worden met diuretica, en vooral als deze een volume- en/of zoutdepletie vertonen, kunnen een overmatige bloeddrukdaling vertonen na het opstarten van de behandeling met een ACE-remmer. De kans op hypotensieve effecten worden verkleind door de behandeling met het diureticum te stoppen, door eerst het volume of de zoutinname te verhogen en vervolgens de behandeling te starten met een lagere en progressievere dosis perindopril.

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

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

**Kaliumsparende diuretica (eplerenon, spironolacton):**

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

Bij de behandeling van hartfalen klasse II-IV (NYHA) met een ejectiefractie < 40 % en eerder behandeld met ACE-remmers en lisdiuretica, risico van hyperkaliëmie, mogelijk letaal, met name in geval van geen aandacht schenken 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 medische producten (NSAID's) inclusief acetylsalicylzuur >3 g/dag:**

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

**Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen:**

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met racecadotril, mTOR-remmers en vildagliptine kunnen leiden tot een verhoogd risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

***Gelijktijdig gebruik waarbij enige voorzichtigheid geboden is:***

**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 vasodilatatoren, kan de bloeddruk nog meer verlagen.

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Gliptinen (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine):

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

Tricyclische antidepressiva/antipsychotica/anesthetica:

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

Sympathomimetica:

Sympathomimetica kunnen de antihypertensieve effecten van ACE-remmers verminderen.

Goud:

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

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.

## 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 vervolgtherapie 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 tijdens het geven van borstvoeding, wordt perindopril niet aanbevolen en verdienen alternatieve behandelingen met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens borstvoeding de voorkeur, met name wanneer het gaat

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

om het voeden van pasgeborenen of vroeggeborenen.

#### Vruchtbaarheid

Er was geen effect op de reproductieve prestaties of vruchtbaarheid.

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

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

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

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

De meest voorkomende bijwerkingen die in klinische onderzoeken zijn gemeld en bij perindopril zijn waargenomen, zijn: duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie, duizeligheid, gezichtsstoornissen, tinnitus, hypotensie, hoesten, dyspneu, buikpijn, obstipatie, diarree, dysgeusie, dyspepsie, misselijkheid, braken, uitslag, spierkrampen en asthenie.

##### b. Lijst met bijwerkingen

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

- Zeer vaak (>1/10)
- Vaak (>1/100, <1/10)
- Soms (>1/1000, <1/100)
- Zelden (>1/10000, <1/1000)
- Zeer zelden (<1/10000)
- Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

#### *Bloed- en lymfestelstelaandoeningen:*

Soms: eosinofilie

Zeer zelden: verminderd hemoglobine en hematocriet, trombocytopenie, leukopenie/neutropenie, hemolytische anemie bij patiënten met een congenitale G-6PDH deficiëntie (zie rubriek 4.4).

#### *Endocriene aandoeningen*

Zelden: syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH).

#### *Voedings- en stofwisselingsstoornissen:*

Soms\*: hypoglykemie (zie rubrieken 4.4 en 4.5), hyperkaliëmie reversibel na het stoppen (zie rubriek 4.4), hyponatriëmie.

#### *Psychische stoornissen:*

Soms: stemmingswisselingen, slaapstoornissen, depressie.

#### *Zenuwstelselaandoeningen:*

Vaak: hoofdpijn, duizeligheid, vertigo, paresthesiën

Soms\*: somnolentie, syncope

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Zeer zelden: verwardheid

*Oogaandoeningen:*

Vaak: visuele stoornissen

*Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:*

Vaak: tinnitus.

*Hartaandoeningen:*

Soms\*: palpitations, tachycardie

Zeer zelden: aritmie, angina pectoris (zie rubriek 4.4), myocardinfarct, eventueel secundair aan overmatige hypotensie bij patiënten met hoog risico (zie rubriek 4.4).

*Bloedvataandoeningen:*

Vaak: hypotensie en effecten gerelateerd aan hypotensie

Soms\*: vasculitis

Zelden: overmatig blozen

Zeer zelden: beroerte, eventueel secundair aan overmatige hypotensie bij patiënten met hoog risico (zie rubriek 4.4).

Niet bekend: fenomeen van Raynaud.

*Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:*

Vaak: hoest, dyspnoe

Soms: bronchospasme

Zeer zelden: eosinofielenpneumonie, rhinitis.

*Maagdarmsstelselaandoeningen:*

Vaak: misselijkheid, braken, abdominale pijn, dysgeusie, dyspepsie, diarree, constipatie

Soms: droge mond

Zeer zelden: pancreatitis.

*Lever-en galaandoeningen:*

Zeer zelden: cytolytische of cholestatische hepatitis (zie rubriek 4.4)

*Huid- en onderhuidaandoeningen:*

Vaak: uitslag, pruritus

Soms: angio-oedeem van het gelaat, de ledematen, de lippen, de slijmvliezen, de tong, de glottis en de larynx, urticaria (zie rubriek 4.4)

Soms\*: fotosensibiliteitsreacties, pemfigoïd

Zelden: verergering van psoriasis

Zeer zelden: erythema multiforme.

*Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:*

Vaak: spierkrampen

Soms\*: artralgie, myalgie.

*Nier- en urinewegaandoeningen:*

Soms: nierinsufficiëntie

Zelden: anurie/oligurie, acute nierinsufficiëntie.

*Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:*

Soms: erectiele disfunctie.

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

*Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:*

Vaak: asthenie

Soms\*: pijn op de borst, malaise, perifeer oedeem, pyrexie.

*Onderzoeken:*

Soms\*: verhoging in bloedureum, verhoging in bloedcreatinine

Zelden: verhoging in bloedbilirubine, verhoging in leverenzym.

***Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties:***

**Soms\*: vallen.**

*\*Frequentie berekend aan de hand van klinische trials 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 wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

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

e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.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 hypotensie, circulatoire shock, elektrolytenstoornissen, nierinsufficiëntie, hyperventilatie, tachycardie, palpitaties, bradycardie, duizeligheid, angst en hoest omvatten.

Behandeling

De aanbevolen behandeling van overdosering is een intraveneus infuus van een natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9 %). Als er hypotensie optreedt, dient de patiënt in de shockpositie gebracht te worden. Indien beschikbaar, kan men ook een infusie angiotensine II en/of de intraveneuze toediening van catecholamines overwegen. Perindopril kan uit de algemene circulatie verwijderd worden door hemodialyse (zie rubriek 4.4). Een behandeling met een pacemaker is aangewezen bij therapieresistente bradycardie. De vitale kenmerken, de serumelektrolyten en de creatininespiegels dienen continu gevolgd te worden.

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

## 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*.

#### Farmacodynamische effecten

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

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

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### *Patiënten met stabiel coronair vaatlijden*

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

Twaalfduizenttweehonderdenachtien (12.218) patiënten ouder dan 18 werden gerandomiseerd op perindopril 8 mg (n=6110) of placebo (n=6108) gezet.

De onderzoekspopulatie had bewezen coronair vaatlijden zonder bewijs van klinische verschijnselen

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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

#### Pediatrijsche patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van perindopril bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0 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 dosis van 0,07 mg/kg. De dosis werd individueel aangepast op basis van het profiel van de patiënt en de respons van de bloeddruk tot een maximale dosis van 0,135 mg/kg/dag.

59 patiënten voltooiden de periode van drie maanden en 36 patiënten voltooiden de verlenging van de studie, wat wil zeggen dat ze ten minste 24 maanden gevolgd werden (gemiddelde studieduur: 44 maanden).

De systolische en diastolische bloeddruk bleven stabiel van de inclusie tot de laatste beoordeling bij patiënten die voordien met andere antihypertensiva behandeld waren en verminderden bij naïeve patiënten.

Meer dan 75% van de kinderen had een systolische en diastolische bloeddruk onder het 95<sup>e</sup> percentiel bij hun laatste beoordeling.

De veiligheid was aanvaardbaar en consistent met het gekende veiligheidsprofiel van perindopril.

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.



1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

## 5.2 Farmacokinetische gegevens

### Absorptie en biotransformatie

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 tert-butylamine eenmaal daags oraal te worden toegediend in een enkele dosering 's morgens voor de maaltijd.

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

### Distributie

Het distributievolume bedraagt ongeveer 0,2 l/kg voor ongebonden perindopriilaat. De proteïne-binding 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.

### Ouderen

Eliminatie van perindopriilaat is langzamer bij oudere mensen, en ook bij patiënten met hartfalen of nierinsufficiëntie.

### Patiënten met 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.

### Patiënten met leverinsufficiëntie

De kinetica van perindopril wordt gewijzigd bij patiënten met cirrose: leverklaring van de moedermolecule 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).

## 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, 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.

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

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

## 6.1 Lijst van hulpstoffen

Calciumchloride hexahydraat  
Lactosemonohydraat  
Crospovidon type A  
Microkristallijne cellulose  
Hydrofoob colloïdaal siliciumdioxide  
Magnesiumstearaat

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

## 6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht en het licht.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking (OPA/Al/PVC//Al): 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90 en 100 tabletten in een doosje.  
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

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

BE369381

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

Datum van eerste vergunning: 17/12/2009  
Datum van laatste verlenging: 26/04/2015

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST/ DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Goedkeuringsdatum: 11/2021