

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Perindopril Sandoz 4 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 4 mg perindopril erbumine, equivalent aan 3,338 mg perindopril.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Witte, ronde, biconvexe tabletten met een breukstreep aan een kant en aan de andere kant gemerkt met 4. De tablet kan in twee gelijke dosissen worden verdeeld.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypertensie:

Behandeling van hypertensie

Hartfalen:

Behandeling van symptomatisch hartfalen

Stabiel coronairlijden:

Verlaging van het risico van cardiale evenementen bij patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct en/of revascularisatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

De dosering moet worden geïndividualiseerd volgens het profiel van de patiënt (zie rubriek 4.4) en de bloeddrukrespons.

Hypertensie

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

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

Patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteronsysteem (vooral renovasculaire hypertensie, zout- en/of volumedepletie, hartdecompensatie of ernstige hypertensie) kunnen een te sterke daling van de bloeddruk vertonen na de eerste dosis. Bij dergelijke patiënten wordt een startdosering van 2 mg aanbevolen en moet de behandeling worden gestart onder medisch toezicht.

De dosering kan na een maand behandeling worden verhoogd tot 8 mg eenmaal daags. Symptomatische hypotensie kan optreden na het starten van de behandeling met perindopril erbumine; de kans daarop is groter bij patiënten die tevens diuretica krijgen. Daarom is voorzichtigheid geboden omdat die patiënten in volume- en/of zoutdepletie zouden kunnen zijn.

Zo mogelijk moet het diureticum worden stopgezet 2 tot 3 dagen vooraleer een behandeling met perindopril erbumine te starten (zie rubriek 4.4).

Bij hypertensieve patiënten bij wie diuretica niet kunnen worden stopgezet, moet de behandeling met perindopril erbumine worden gestart met een dosering van 2 mg. De nierfunctie en het serumkalium moeten worden gemonitord. De verdere dosering van perindopril erbumine moet worden aangepast volgens de bloeddrukrespons. Zo nodig kan de behandeling met diuretica worden hervat.

Bij oudere patiënten moet de behandeling worden gestart met een dosering van 2 mg en die dosering kan zo nodig progressief worden verhoogd tot 4 mg na een maand en vervolgens tot 8 mg, afhankelijk van de nierfunctie (zie onderstaande tabel).

Symptomatisch hartfalen

Het wordt aanbevolen perindopril erbumine, doorgaans in combinatie met een niet-kaliumsparend diureticum en/of digoxine en/of een bètablokker, te starten onder nauw medisch toezicht met een aanbevolen startdosering van 2 mg 's morgens. Die dosering kan na minstens 2 weken met 2 mg worden verhoogd tot 4 mg eenmaal daags indien ze wordt verdragen. De aanpassing van de dosering moet worden gebaseerd op de klinische respons van de individuele patiënt.

Bij ernstig hartfalen en bij andere patiënten die een hoog risico lopen (patiënten met een verminderde nierfunctie en een tendens tot elektolytenstoornissen, patiënten die tegelijkertijd worden behandeld met diuretica en/of vasodilaterende middelen), moet de behandeling worden gestart onder nauw medisch toezicht (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten die een hoog risico lopen op symptomatische hypotensie, bv. patiënten met zoutdepletie met of zonder hyponatriëmie, patiënten met hypovolemie of patiënten die een krachtige behandeling met diuretica hebben gekregen, moeten die aandoeningen zo mogelijk worden gecorrigeerd vooraleer de behandeling met perindopril erbumine te starten. De bloeddruk, de nierfunctie en het serumkalium moeten van dichtbij worden gevolgd, zowel voor als tijdens behandeling met perindopril erbumine (zie rubriek 4.4).

Stabiel coronairlijden

Perindopril erbumine moet worden gestart in een dosering van 4 mg eenmaal daags gedurende twee weken en moet dan worden verhoogd tot 8 mg eenmaal daags, afhankelijk van de nierfunctie en op voorwaarde dat de dosering van 4 mg goed werd verdragen.

Oudere patiënten moeten 2 mg eenmaal daags krijgen gedurende een week, daarna 4 mg eenmaal daags de volgende week, vooraleer de dosering te verhogen tot 8 mg eenmaal daags, afhankelijk van de nierfunctie (zie tabel 1 "Aanpassing van de dosis bij nierinsufficiëntie"). De dosering mag enkel worden verhoogd als de lagere dosering goed wordt verdragen.

Nierinsufficiëntie

De dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie moet worden gebaseerd op de creatinineklaring zoals beschreven in tabel 1:

Tabel 1: aanpassing van de dosis bij nierinsufficiëntie

<i>creatinineklaring (ml/min)</i>	<i>aanbevolen dosering</i>
$Cl_{CR} \geq 60$	4 mg per dag
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg per dag
$15 < Cl_{CR} < 30$	2 mg om de 2 dagen
Hemodialysepatienten*, $Cl_{CR} < 15$	2 mg op de dag van dialyse

* De dialyseklaring van perindopriilaat is 70 ml/min. Bij patiënten in hemodialyse moet de dosis na de dialyse worden ingenomen.

Leverinsufficiëntie

De dosering moet niet worden aangepast bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van perindopril erbumine bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven. Daarom wordt gebruik bij kinderen en adolescenten niet aanbevolen.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of een andere ACE-remmer;
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem bij een vroegere behandeling met ACE-remmers (zie rubriek 4.4);
- Hereditair of idiopathisch angio-oedeem;
- Het concomitante gebruik van perindopril erbumine met geneesmiddelen die aliskiren bevatten, is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierfunctiestoornis (GFR < 60 ml/min./1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1);
- Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken (zie rubriek 4.5);
- Significante bilaterale nierarteriestenose of arteriestenose van een enkele functionerende nier (zie rubriek 4.4);
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6);
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met perindopril erbumine mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie ook rubriek 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Stabiel coronairlijden

Als er zich een (al dan niet ernstige) episode van instabiele angina pectoris voordoet tijdens de eerste maand van de behandeling met perindopril, moet de risico-batenverhouding zorgvuldig worden geëvalueerd vooraleer de behandeling voort te zetten.

Hypotensie

ACE-remmers kunnen een daling van de bloeddruk veroorzaken. Symptomatische hypotensie wordt zelden gezien bij patiënten met een ongecompliceerde hypertensie en treedt eerder op bij patiënten met een volumedepletie bv. door behandeling met diuretica, een zoutarm dieet, dialyse, diarree of braken of die ernstige reninedependente hypertensie hebben (zie rubrieken 4.5 en 4.8). Bij patiënten met symptomatisch hartfalen met of zonder nierinsufficiëntie werd symptomatische hypotensie waargenomen. De kans daarop is het hoogst bij patiënten met een ernstig hartfalen, zoals blijkt uit het gebruik van hoge doses van lisdiuretica, hyponatriëmie of functionele nierinsufficiëntie. Bij patiënten met een verhoogd risico op symptomatische hypotensie is een nauwgezette monitoring vereist bij het starten van de behandeling en het aanpassen van de dosering (zie rubrieken 4.2 en 4.8). Soortgelijke beschouwingen zijn van toepassing op patiënten met ischemisch hartlijden of cerebrovasculair lijden,

bij wie een te sterke daling van de bloeddruk een myocardinfarct of een cerebrovasculair accident kan veroorzaken.

Als er hypotensie optreedt, moet de patiënt in liggende houding worden gelegd en moet zo nodig een intraveneus infuus van een natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%) worden toegediend. Een voorbijgaande hypotensie is geen contra-indicatie voor verdere behandeling; de volgende doses kunnen gewoonlijk zonder problemen worden toegediend als de bloeddruk weer gestegen is na volume-expansie.

Bij sommige patiënten met congestief hartfalen die een normale of lage bloeddruk hebben, kan de systemische bloeddruk verder dalen met perindopril erbumine. Dat effect is te verwachten en is gewoonlijk geen reden om de behandeling stop te zetten. Als de hypotensie symptomatisch wordt, kan het nodig zijn om de dosering te verlagen of de behandeling met perindopril erbumine stop te zetten.

Aorta- en mitraalklepstenose/hypertrofische cardiomyopathie

Zoals met andere ACE-remmers is voorzichtigheid geboden bij toediening van perindopril erbumine aan patiënten met een mitraalklepstenose of obstructie van het uitstroomkanaal van het linkerventrikel, zoals aortastenose of hypertrofische cardiomyopathie.

Nierinsufficiëntie

Bij nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 60 ml/min) moet de initiële dosis van perindopril worden aangepast volgens de creatinineklaring van de patiënt (zie rubriek 4.2) en daarna volgens de respons van de patiënt op de behandeling. Routinemonitoring van kalium en creatinine behoren tot de normale medische praktijk bij die patiënten (zie rubriek 4.8).

Bij patiënten met symptomatisch hartfalen kan hypotensie na het starten van een bloeddruk met ACE-remmers leiden tot een verdere verslechtering van de nierfunctie. In die situatie werd een (gewoonlijk reversibele) acute nierinsufficiëntie gerapporteerd.

Bij sommige patiënten met een bilaterale nierarteriestenose of stenose van de slagader van een solitaire nier die werden behandeld met ACE-remmers, werd een stijging van het bloedureum en het serumcreatinine gezien. Die stijging was gewoonlijk reversibel na stopzetting van de behandeling. Dat komt vooral voor bij patiënten met nierinsufficiëntie. In geval ze ook lijden aan renovasculaire hypertensie, is er een hoger risico op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie. Bij die patiënten moet de behandeling worden gestart onder nauw medisch toezicht met een lage dosering die dan voorzichtig wordt verhoogd. Aangezien een behandeling met diuretica daartoe kan bijdragen, moet die worden stopgezet en moet de nierfunctie de eerste weken van behandeling met perindopril erbumine worden gemonitord.

Sommige patiënten met hypertensie zonder duidelijke vooraf bestaande aantasting van de nierslagaders hebben een (gewoonlijk lichte en voorbijgaande) stijging van het bloedureum en het serumcreatinine ontwikkeld, vooral als perindopril erbumine samen met een diureticum werd gegeven. Die kans is groter bij patiënten met een vooraf bestaande nierinsufficiëntie. Een verlaging van de dosering en/of stopzetting van het diureticum en/of perindopril erbumine kunnen noodzakelijk zijn.

Hemodialysepatiënten

Er werden anafylactoïde reacties gerapporteerd bij patiënten die werden gedialyseerd met high fluxmembranen en tevens een ACE-remmer kregen. Bij die patiënten moet worden overwogen om een ander type dialysemembraan of een andere klasse van antihypertensiva te gebruiken.

Niertransplantatie

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

Renovasculaire hypertensie

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

Overgevoeligheid/angio-oedeem

Angio-oedeem van het gelaat, de extremiteiten, de lippen, de slijmvliezen, de tong, de glottis en/of de larynx werd zelden beschreven bij patiënten die werden behandeld met ACE-remmers, waaronder perindopril erbumine (zie rubriek 4.8). Dat kan om het even wanneer tijdens de behandeling optreden. In dergelijke gevallen moet de behandeling met perindopril erbumine meteen worden stopgezet en moet een geschikte monitoring worden gestart en voortgezet tot de symptomen volledig zijn verdwenen. Als de zwelling beperkt bleef tot het gelaat en de lippen, genas de aandoening doorgaans zonder behandeling, hoewel antihistaminica nuttig zijn gebleken bij het verlichten van de symptomen. Angio-oedeem met larynxoedeem kan fataal zijn. Als er een aantasting is van de tong, de glottis of de larynx, die een obstructie van de luchtwegen zou kunnen veroorzaken, moet meteen een spoedbehandeling worden gegeven. Die kan bestaan uit toediening van adrenaline en/of het open houden van de luchtwegen. De patiënt moet onder nauw medisch toezicht blijven tot de symptomen volledig en blijvend zijn verdwenen.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem dat niet werd veroorzaakt door behandeling met ACE-remmers, lopen een hoger risico op angio-oedeem bij toediening van een ACE-remmer (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege een verhoogd risico op angio-oedeem. Behandeling met sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis perindopril erbumine worden gestart. Behandeling met perindopril erbumine mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.5). Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met andere NEP-remmers (bv. racecadotril), mTOR-remmers (bv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en vildagliptine kan een verhoogd risico geven op angio-oedeem (bv. 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 NEP-remmers (bv. racecadotril), mTOR-remmers (bv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en vildagliptine bij een patiënt die reeds een ACE-remmer gebruikt.

Intestinaal angio-oedeem werd zelden gemeld bij patiënten die werden behandeld met ACE-remmers. Die patiënten vertoonden buikpijn (met of zonder nausea of braken); in sommige gevallen was er geen vroeger faciaal angio-oedeem en waren de C1-esterasespiegels normaal. Het angio-oedeem werd gediagnosticeerd met procedures zoals een CT-scan of echografie van het abdomen of bij chirurgie en de symptomen verdwenen na stopzetting van de ACE-remmer. Intestinaal angio-oedeem moet deel uitmaken van de differentiële diagnose bij patiënten op ACE-remmers die buikpijn vertonen.

Anafylactoïde reacties tijdens low density lipoproteïn (LDL)-afereze

Patiënten die ACE-remmers kregen tijdens low density lipoproteïn (LDL)-afereze met dextraansulfaat hebben zelden levensbedreigende anafylactoïde reacties ontwikkeld. Die reacties werden vermeden door de behandeling met ACE-remmers tijdelijk stop te zetten voor elke afereze.

Anafylactische reacties tijdens desensibilisatie

Patiënten die ACE-remmers krijgen tijdens een desensibilisatiebehandeling (bv. gif van Hymenopterae), hebben anafylactoïde reacties vertoond. Bij die patiënten konden die reacties worden voorkomen door de ACE-remmer tijdelijk te onderbreken, maar ze traden opnieuw op als per ongeluk weer een ACE-remmer werd toegediend.

Leverfalen

ACE-remmers werden zelden in verband gebracht met een syndroom dat begint met een cholestatische icterus en evolueert naar fulminante levernecrose en (soms) de dood. Het mechanisme van dat syndroom wordt niet goed begrepen. Patiënten die ACE-remmers krijgen en geelzucht of een sterke stijging van de leverenzymen ontwikkelen, moeten de behandeling met de ACE-remmer stopzetten en moeten een goede medische follow-up krijgen (zie rubriek 4.8).

Neutropenie/agranulocytose/trombopenie/anemie

Neutropenie/agranulocytose, trombopenie en anemie werden gerapporteerd bij patiënten die ACE-remmers kregen. Bij patiënten met een normale nierfunctie zonder andere complicerende factoren treedt zelden neutropenie op. De grootste voorzichtigheid is geboden bij gebruik van perindopril bij patiënten met een collageenziekte, patiënten die worden behandeld met immunosuppressiva, allopurinol of procaïnamide of een combinatie van die complicerende factoren, vooral als de nierfunctie voordien al gestoord was. Sommige van die patiënten hebben ernstige infecties ontwikkeld die in enkele gevallen niet hebben gereageerd op een intensieve behandeling met antibiotica. Als perindopril bij die patiënten wordt gebruikt, wordt periodieke monitoring van het aantal witte bloedcellen aangeraden en moeten de patiënten eventuele tekenen van een infectie melden (bv. keelpijn, koorts).

Ras

ACE-remmers veroorzaken vaker een angio-oedeem bij zwarte dan bij niet-zwarte patiënten. Zoals andere ACE-remmers verlaagt perindopril de bloeddruk minder goed bij zwarte dan bij niet-zwarte mensen, mogelijk door een hogere prevalentie van hypertensie met een lage renineconcentratie bij zwarten.

Hoest

Hoesten werd gerapporteerd bij gebruik van ACE-remmers. Het betreft typisch een niet-productieve, persisterende hoest, die geneest na stopzetting van de behandeling. Bij de differentiële diagnose van hoesten moet worden gedacht aan de mogelijkheid van hoesten op ACE-remmers.

Chirurgie/anesthesie

Bij patiënten die een zware operatie ondergaan, of tijdens anesthesie met stoffen die hypotensie veroorzaken, kan Perindopril erbumine de vorming van angiotensine II secundair aan een compensatoire afgifte van renine blokkeren. De behandeling moet een dag voor de operatie worden stopgezet. Als er hypotensie optreedt en als die aan dat mechanisme wordt toegeschreven, kan ze worden gecorrigeerd door volume-expansie.

Hyperkaliëmie

Een stijging van het serumkalium werd waargenomen bij sommige patiënten die werden behandeld met ACE-remmers, met inbegrip van perindopril. ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken door onderdrukking van de vrijgifte van aldosteron. Bij patiënten met een normale nierfunctie is het effect doorgaans niet significant. Hyperkaliëmie kan echter voorkomen bij patiënten met nierinsufficiëntie, die ouder zijn dan 70 jaar, en lijden aan diabetes mellitus, bij tussentijdse voorvallen, in het bijzonder dehydratie, acute cardiale decompensatie, metabole acidose, hypoaldosteronisme en/of bij patiënten die kaliumsupplementen nemen (waaronder zoutvervangers), kaliumsparende diuretica (bv. spironolacton, eplerenon, triamteren of amiloride), of andere geneesmiddelen die verband houden met toenames in serumkalium (bv. heparine, trimethoprim of cotrimoxazol (ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol) en, in het bijzonder, aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers). Hyperkaliëmie kan ernstige, soms fatale aritmieën veroorzaken. Indien gelijktijdig gebruik van bovenstaande stoffen nodig wordt geacht, dienen ze met voorzichtigheid toegepast te worden en met frequente monitoring van serumkaliumspiegels en de nierfunctie (zie rubriek 4.5).

Diabetespatiënten

Bij diabetespatiënten die worden behandeld met orale antidiabetica of insuline, moet de glykemiecontrole van dichtbij worden gemonitord tijdens de eerste maand van de behandeling met een ACE-remmer (zie rubriek 4.5).

Lithium

De combinatie van lithium en perindopril wordt doorgaans niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

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

Er zijn aanwijzingen dat het concomitante gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren het risico verhoogt op hypotensie, hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie (waaronder acuut nierfalen). Dubbele blokkade van het RAAS door het gelijktijdige gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren wordt bijgevolg niet aangeraden (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Wanneer een behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, moet dit uitsluitend gebeuren onder het toezicht van een specialist met frequente en nauwgezette controle van de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers mogen niet gelijktijdig worden gebruikt bij patiënten met diabetische nefropathie.

Primair aldosteronisme

Patiënten met primair hyperaldosteronisme reageren over het algemeen niet op anti-hypertensieve geneesmiddelen die werken door remming van het renine-angiotensinesysteem. Daarom wordt het gebruik van dit product niet aanbevolen.

Zwangerschap

ACE-remmers mogen niet worden gestart tijdens de zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen, moeten overschakelen op andere antihypertensiva die hun veiligheid tijdens de zwangerschap hebben bewezen, tenzij voortzetting van de behandeling met ACE-remmers essentieel wordt geacht. Als een zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk worden stopgezet en moet eventueel een andere behandeling worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) met ACE-remmers, angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren.

Gegevens uit klinische onderzoeken hebben aangetoond dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) door het gelijktijdige gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie (waaronder acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van één enkel middel dat het RAAS beïnvloedt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Geneesmiddelen die hyperkaliëmie induceren

Bepaalde geneesmiddelen of therapeutische klassen kunnen het optreden van hyperkaliëmie doen toenemen: aliskiren, kaliumzouten, kaliumsparende diuretica, ACE-remmers, angiotensine II receptorantagonisten, NSAID's, heparines, immunosuppressieve middelen zoals ciclosporine of tacrolimus, trimethoprim. De combinatie van deze geneesmiddelen doet de kans op hyperkaliëmie toenemen.

Gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3):

Aliskiren

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

Extracorporale behandelingen

Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken zoals dialyse of hemofiltratie met bepaalde hoge flux membranen (bv. polyacrylonitrilmembranen) en aferese van lage-dichtheid-lipoproteïne met dextraansulfaat vanwege verhoogd risico op ernstige anafylactoïde reacties (zie rubriek 4.3). Als een dergelijke behandeling vereist is, dient gebruik van een ander soort dialysemembraan of een andere klasse antihypertensivum overwogen te worden.

Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem vergroten

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd omdat dit het risico op angio-oedeem vergroot (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen (zie rubriek 4.4):

Aliskiren

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

Gelijktijdige behandeling met ACE-remmer en angiotensine-receptor blokker

In de literatuur wordt gemeld dat bij patiënten met vastgestelde atherosclerotische ziekte, hartfalen of met diabetes met eindorgaanletsel, gelijktijdige behandeling met ACE-remmer en angiotensine-receptorblokker in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van hypotensie, syncope, hyperkaliëmie en verslechtering van de nierfunctie (waaronder acuut nierfalen) vergeleken met het gebruik van een enkel renine-angiotensine-aldosteronsysteemagens. Dubbele blokkade (bv. door een ACE-remmer te combineren met een angiotensine II-receptorantagonist) dient beperkt te worden tot individueel gedefinieerde gevallen met nauwlettende monitoring van de nierfunctie, kaliumgehalte en bloeddruk.

Estramustine

Risico op toename van bijwerkingen zoals angioneurotisch oedeem (angio-oedeem).

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumhoudend vervangingszout

Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normale waarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die worden behandeld met perindopril. Kaliumsparende diuretica (bv. spironolacton, triamteren en amiloride), kaliumsupplementen en kaliumhoudend vervangingszout kunnen leiden tot een significante stijging van het serumkalium (potentieel dodelijk, vooral in combinatie met verminderde nierfunctie; additieve hyperkaliëmische effecten). Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van perindopril met andere middelen die het serumkalium verhogen, zoals trimethoprim en co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), omdat bekend is dat trimethoprim een kaliumsparend diureticum is zoals amiloride. Daarom wordt de combinatie van perindopril met de bovenvermelde geneesmiddelen niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Als concomitant gebruik toch geïndiceerd is, moeten ze met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt en met frequente monitoring van het serumkalium.

Voor gebruik van spironolacton bij hartfalen, zie hieronder.

Lithium

GevalLEN van reversibele stijging van de serumlithiumconcentraties en toxiciteit werden gerapporteerd bij concomitante toediening van lithium en ACE-remmers. Het gebruik van perindopril samen met lithium wordt niet aanbevolen, maar als de combinatie noodzakelijk is, moeten de serumlithiumspiegels zorgvuldig worden gemonitord (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik waarbij speciale voorzichtigheid is geboden:

Antidiabetische middelen (insulines, orale hypoglycemische middelen)

Epidemiologische studies suggereren dat gelijktijdige toediening van ACE-remmers en antidiabetische geneesmiddelen (insulines, orale hypoglycemische middelen) een versterkt bloedglucoseverlagend effect kan hebben met risico op hypoglycemie. Dit fenomeen bleek vaker voor te komen in de eerste weken van gecombineerde behandeling en bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Baclofen

Verhoogd antihypertensief effect. Monitor bloeddruk en pas antihypertensieve dosis zo nodig aan.

Niet-kaliumsparende diuretica

Patiënten die diuretica gebruiken, en in het bijzonder patiënten met volume- en/of zoutdepletie, kunnen overmatige verlaging van bloeddruk ervaren na de start van de behandeling met een ACE-remmer. De mogelijkheid op hypotensieve effecten kan verminderd worden door het gebruik van het diureticum te stoppen, door inname van volume of zout te verhogen voor de start van de behandeling met lage en progressieve doses perindopril.

Bij arteriële hypertensie, waarbij eerdere behandeling met diuretica zout/volumedepletie veroorzaakt kan hebben, moet ofwel gestopt worden met het diureticum voor de start met de ACE-remmer, in welk geval een niet-kaliumsparend diureticum daarna kan worden geïntroduceerd, of de ACE-remmer moet opgestart worden in een lage dosis en daarna progressief worden verhoogd.

Bij congestief hartfalen behandeld met diuretica, dient de ACE-remmer opgestart te worden met een zeer lage dosis, mogelijk na vermindering van de dosis van het bijbehorend niet-kaliumsparend diureticum.

In alle gevallen moet de nierfunctie (creatininegehalte) gemonitord worden gedurende de eerste paar weken van de behandeling met de ACE-remmer.

Kaliumsparende diuretica (eplerenon, spironolacton)

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

Bij de behandeling van klasse II-IV hartfalen (NYHA) met een ejectiefractie < 40%, en eerder behandeld met ACE-remmers en lusdiuretica, bestaat het risico op hyperkaliëmie, mogelijk fataal, in het bijzonder in geval van het niet naleven van de voorschrijfaanbevelingen voor deze combinatie. Voor het starten van de combinatie moet de afwezigheid van hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie gecontroleerd worden.

Nauwlettende monitoring van kaliëmie en creatininemie wordt aanbevolen in de eerste maand van de behandeling, eenmaal per week in het begin en daarna maandelijks.

Ciclosporine

Hyperkaliëmie kan voorkomen bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en ciclosporine. Controle van de serumkaliumspiegel wordt aanbevolen.

Heparine

Hyperkaliëmie kan voorkomen bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en heparine. Controle van de serumkaliumspiegel wordt aanbevolen.

Niet-steroidale ontstekingsremmende middelen (NSAID's) met inbegrip van acetylsalicylzuur ≥ 3 g/dag

Wanneer ACE-remmers tegelijk worden toegediend met niet-steroidale ontstekingsremmende geneesmiddelen (bv. acetylsalicylzuur en ontstekingsremmende dosisregimes, COX-2 remmers en niet-selectieve NSAID's), kan het antihypertensieve effect verminderen. Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en NSAID's kan leiden tot een verhoogd risico op verslechtering van de nierfunctie, waaronder mogelijk acuut nierfalen, en tot een toename van serumkalium, in het bijzonder bij

patiënten met een al slechte nierfunctie. De combinatie dient met voorzichtigheid te worden toegediend, in het bijzonder bij ouderen. Patiënten dienen voldoende gehydrateerd te zijn en monitoring van de nierfunctie na start van de gelijktijdige behandeling en daarna periodiek, dient overwogen te worden.

Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen

Van ACE-remmers (bv. perindopril) is bekend dat ze angio-oedeem veroorzaken. Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en racecadotril, mTOR-remmers (bv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en gliptinen (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) als gevolg van dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV) verminderde activiteit door de gliptine kan een verhoogd risico geven op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik waarbij voorzichtigheid is geboden:

Antihypertensiva en vasodilatoren

Concomitant gebruik van die stoffen kan de hypotensieve effecten van perindopril versterken. Concomitant gebruik met nitroglycerine en andere nitraten of andere vasodilatoren kan de bloeddruk verder doen dalen.

Tricyclische antidepressiva/antipsychotica/anesthetica

Concomitant gebruik van bepaalde anesthetica, tricyclische antidepressiva en antipsychotica met ACE-remmers kan de bloeddruk verder doen dalen (zie rubriek 4.4).

Sympathicomimetica

Sympathicomimetica kunnen de antihypertensieve effecten van ACE-remmers verminderen.

Goud

Nitritoïde reacties (symptomen zijn blozen van het gezicht, nausea, braken en hypotensie) werden zelden gemeld bij patiënten die werden behandeld met injecteerbaar goud (natriumaurothiomalaat) en een concomitante behandeling met een ACE-remmer waaronder perindopril.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van ACE-remmers wordt niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Het gebruik van ACE-remmers is gecontra-indiceerd tijdens het 2^e en het 3^e trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4)

De epidemiologische aanwijzingen van het teratogene risico na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap waren niet conclusief, maar een lichte stijging van het risico kan niet worden uitgesloten. Tenzij verdere behandeling met ACE-remmers essentieel wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, worden overgeschakeld op een andere antihypertensieve behandeling waarvan het veiligheidsprofiel tijdens de zwangerschap bewezen is. Als een zwangerschap wordt gediagnosticeerd, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk worden stopgezet en moet zo nodig een alternatieve behandeling worden gestart.

Blootstelling aan ACE-remmers tijdens het tweede en het derde trimester veroorzaakt humane foetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, tragere verbening van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierinsufficiëntie, hypotensie, hyperkaliëmie) (zie ook rubriek 5.3). Als er blootstelling aan een ACE-remmer zou hebben plaatsgevonden vanaf het tweede trimester van de zwangerschap, wordt een echografische controle van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Zuigelingen van wie de moeders ACE-remmers hebben ingenomen, moeten goed worden geobserveerd op hypotensie (zie ook rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Aangezien geen informatie beschikbaar is aangaande het gebruik van perindopril erbumine tijdens de borstvoeding, is perindopril erbumine niet aanbevolen en alternatieve behandelingen met een beter gekend veiligheidsprofiel tijdens borstvoeding zijn te verkiezen, vooral wanneer een pasgeboren of voortijdig geboren kind gezoogd wordt.

Vruchtbaarheid

Er was geen effect op reproductieve prestaties of vruchtbaarheid.

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

Perindopril heeft geen directe invloed op de rijvaardigheid noch op het vermogen om machines te bedienen maar individuele reacties gerelateerd aan lage bloeddruk kunnen bij sommige patiënten optreden, in het bijzonder bij aanvang van de behandeling of in combinatie met andere antihypertensieve geneesmiddelen. Daardoor kan de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen verminderd zijn.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van perindopril komt overeen met het veiligheidsprofiel van ACE-remmers. De vaakst voorkomende bijwerkingen die in klinische onderzoeken zijn gemeld en waargenomen bij perindopril zijn: duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie, vertigo, verstoring van het gezichtsvermogen, tinnitus, hypotensie, hoesten, dyspnoe, buikpijn, constipatie, diarree, dysgeusie, dyspepsie, misselijkheid, braken, pruritus, huiduitslag, spierkrampen en asthenie.

b. Tabel van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen tijdens klinische onderzoeken en/of postmarketing gebruik bij perindopril en gerangschikt onder de volgende frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

	vaak	soms	zelden	zeer zelden	niet bekend
<u>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</u>		eosinofilie*		Daling van het hemoglobinegehalte en het hematocriet, trombopenie, leukopenie/neutropenie, agranulocytose of pancytopenie. Bij patiënten met een congenitale G-6PDH-deficiëntie werd hemolytische anemie gerapporteerd (zie rubriek 4.4).	
<u>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</u>		hypoglycemie* (zie rubrieken 4.4 en 4.5), hyperkaliëmie, omkeerbaar bij stopzetting* (zie rubriek 4.4), hyponatriëmie*			

<u>Psychische stoornissen</u>		stemmings- en slaapstoornissen			
<u>Zenuwstelsel-aandoeningen</u>	hoofdpijn, duizeligheid, vertigo, paresthesie	slaperigheid*, syncyope*		verwardheid	
<u>Oogaandoeningen</u>	gezichtsstoornis				
<u>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</u>	tinnitus				
<u>Hartaandoeningen</u>		hartkloppingen*, tachycardie*		ritmestoornis, angina pectoris, myocardinfarct, mogelijk als gevolg van excessieve hypotensie bij hoogrisicopatiënten (zie rubriek 4.4).	
<u>Bloedvataandoeningen</u>	hypotensie en effecten die te maken hebben met hypotensie	vasculitis*		CVA, mogelijk secundair aan excessieve hypotensie bij hoogrisicopatiënten (zie rubriek 4.4)	Raynaud-fenomeen
<u>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</u>	hoesten, dyspneu	bronchospasme		eosinofiele pneumonie, rinitis	
<u>Maagdarmstelsel-aandoeningen</u>	nausea, braken, buikpijn, dysgeusie, dyspepsie, diarree, constipatie	droge mond		pancreatitis	
<u>Lever- en gal-aandoeningen</u>				cytolytische of cholestatische hepatitis (zie rubriek 4.4)	
<u>Huid- en onderhuid-aandoeningen</u>	rash, pruritus	angio-oedeem van het gelaat, de extremiteiten, de lippen, de slijmvliezen, de tong, de glottis en/of de larynx, urticaria (zie rubriek 4.4), hyperhidrose, fotosensitiviteitsreacties*, pemfigoïd*	verergering van psoriasis*	erythema multiforme	
<u>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</u>	spierkrampen	artralgie*, myalgie*			

<u>Nier- en urineweg-aandoeningen</u>		nierinsufficiëntie		acute nierinsufficiëntie	
<u>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</u>		erectiestoornis			
<u>Algemene aandoeningen</u>	asthenie	pijn op de borst*, malaise*, perifeer oedeem*, pyrexie*			
<u>Onderzoeken</u>		toename ureum in het bloed*, toename creatinine in het bloed*	toename bilirubine in het bloed, toename leverenzymen		
<u>Letsel, vergiftiging en procedurele complicaties</u>		vallen*			

*Frequentie berekend aan de hand van klinische onderzoeken voor bijwerkingen gedetecteerd door spontane melding

Gevallen van SIADH zijn gemeld bij andere ACE-remmers. SIADH kan gezien worden als een zeer zeldzame maar mogelijke complicatie geassocieerd met een behandeling met ACE-remmers waaronder perindopril.

Klinische studies

Tijdens de gerandomiseerde periode van de EUROPA-studie werden enkel ernstige bijwerkingen verzameld. Enkele patiënten hebben ernstige bijwerkingen vertoond: 16 (0,3%) van de 6.122 perindoprilpatiënten en 12 (0,2%) van de 6.107 placebopatiënten. Bij de met perindopril behandelde patiënten werd hypotensie waargenomen bij 6 patiënten, angio-oedeem bij 3 patiënten en plotselinge hartstilstand bij 1 patiënt. Het aantal patiënten dat de studie stopzette wegens hoesten, hypotensie of een andere intolerantie, was hoger met perindopril dan met de 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 het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 BRUSSEL Madou, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Er zijn beperkte gegevens over overdosering bij de mens.

Symptomen van een overdosering van ACE-remmers kunnen zijn: hypotensie, circulatoire shock, elektrolytenstoornissen, nierinsufficiëntie, hyperventilatie, tachycardie, hartkloppingen, bradycardie, duizeligheid, angst en hoesten.

De aanbevolen *behandeling* van een overdosering is een intraveneuze infusie van een natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%). Als hypotensie optreedt, moet de patiënt in shockpositie worden gelegd. Indien beschikbaar, kan ook een behandeling met een angiotensine II-infuus en/of intraveneuze catecholamines worden overwogen. Perindopril kan uit de algemene bloedsomloop

worden verwijderd door hemodialyse (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik, hemodialysepatienten). Pacemakertherapie is geïndiceerd bij een therapieresistente bradycardie. De vitale tekenen, de serumelektrolyten en de creatinineconcentratie moeten continu worden gemonitord.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ACE-remmers, enkelvoudig; ATC-code: C09A A04

Werkingsmechanisme

Perindopril is een remmer van het enzym dat angiotensine I omzet in angiotensine II (angiotensineconversie-enzym, ACE). Het conversie-enzym of kinase is een exopeptidase dat angiotensine I omzet in de vasoconstrictor angiotensine II en de vasodilatator bradykinine afbreekt tot een inactieve heptapeptide. Remming van ACE resulteert in een daling van angiotensine II in het plasma, wat leidt tot een verhoogde plasmarenineactiviteit (door remming van de negatieve terugkoppeling van renineafgifte) en een verminderde secretie van aldosteron. Aangezien ACE bradykinine inactieveert, resulteert remming van het ACE ook in een verhoogde activiteit van circulerende en plaatselijke kalikreïne-kinenesystemen (en dus ook activering van het prostaglandinesysteem). Het is mogelijk dat dat mechanisme bijdraagt tot de bloeddrukverlagende werking van ACE-remmers en gedeeltelijk verantwoordelijk is voor een aantal van hun bijwerkingen (bv. de hoest).

Perindopril werkt via zijn actieve metabooliet, perindopriilaat. De andere metaboolieten remmen de ACE-activiteit in vitro niet.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Hypertensie

Perindopril is actief bij alle graden van hypertensie: lichte, matige, ernstige. Er wordt zowel in liggende als in staande houding een daling van de systolische en de diastolische bloeddruk waargenomen.

Perindopril verlaagt de perifere vaatweerstand, wat leidt tot een daling van de bloeddruk. Daardoor neemt de perifere bloedstroom toe zonder effect op de hartfrequentie.

De doorbloeding van de nieren neemt doorgaans toe, terwijl de glomerulusfiltratiesnelheid (GFR) gewoonlijk niet verandert.

De antihypertensieve activiteit is maximaal 4 tot 6 uur na een enkele dosis en blijft minstens 24 uur gehandhaafd: de daleffecten zijn ongeveer 87-100% van de piekeffecten.

De bloeddruk daalt snel. Bij responders wordt binnen een maand een normalisering verkregen en die houdt aan zonder het optreden van tachyfylaxie.

Stopzetting van de behandeling leidt niet tot een reboundeffect.

Perindopril vermindert linkerventrikelhypertrofie.

Bij de mens is het bewezen dat perindopril vaatverwijdende eigenschappen heeft. Het verbetert de elasticiteit van de grote slagaders en verlaagt de media-lumenverhouding van kleine slagaders.

Toevoeging van een thiazidediureticum heeft een synergetische werking van het additieve type. De combinatie van een ACE-remmer en een thiazide vermindert ook het risico op hypokaliëmie bij behandeling met diuretica.

Het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorblokker werd bestudeerd in twee grootschalige gerandomiseerde, gecontroleerde studies (ONTARGET (ONGOING Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) en VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

ONTARGET werd uitgevoerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoening, of type 2 diabetes mellitus met daarmee gepaard gaande eindorgaanbeschadiging. VA NEPHRON-D werd uitgevoerd bij patiënten met type 2 diabetes mellitus en diabetische nefropathie.

Deze studies hebben geen significant gunstig effect aangetoond op de renale en/of cardiovasculaire uitkomsten en mortaliteit. Er werd daarentegen een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierschade en/of hypotensie waargenomen in vergelijking met monotherapie. Gezien hun vergelijkbare farmacodynamische eigenschappen, zijn de resultaten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers mogen derhalve niet gelijktijdig worden gebruikt bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die werd ontworpen om het nut te bestuderen van de toevoeging van aliskiren aan een standaardtherapie met een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorblokker bij patiënten met type 2 diabetes mellitus en chronische nieraandoening en/of, cardiovasculaire aandoening. De studie werd voortijdig beëindigd als gevolg van een verhoogd risico op nadelige uitkomsten. Er was numeriek een grotere incidentie van cardiovasculair overlijden en beroerte in de groep met aliskiren dan in de groep met placebo, en bijwerkingen en ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en nierdisfunctie) werden vaker gemeld in de groep met aliskiren dan in de groep met placebo.

Hartfalen

Perindopril erbumine vermindert de arbeid van het hart door de voor- en de nabelasting te verlagen.

Studies bij patiënten met hartfalen hebben het volgende aangetoond:

- een lagere linker- en rechterventrikelvullingsdruk,
- een lagere totale perifere vaatweerstand,
- een hoger hartdebiet en hogere cardiale index.

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

Patiënten met stabiel coronairlijden

De EUROPA-studie was een multicentrische, internationale, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studie van 4 jaar.

Twaalfduizend tweehonderdachtien (12.218) patiënten ouder dan 18 jaar werden gerandomiseerd naar perindopril 8 mg (n=6.110) of een placebo (n=6.108).

De studiepopulatie vertoonde tekenen van coronairlijden zonder klinische tekenen van hartfalen. 90% van de patiënten had een voorgeschiedenis van myocardinfarct en/of coronaire revascularisatie. De meeste patiënten kregen de studiegeneesmiddelen bovenop de conventionele behandeling bestaande uit plaatjesaggregatieremmers, vetverlagende middelen en bètablokkers.

Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en/of hartstilstand met geslaagde reanimatie. De behandeling met perindopril 8 mg eenmaal daags resulteerde in een significante absolute daling van het primaire eindpunt met 1,9% (daling van het relatieve risico met 20%, 95% BI [9,4- 28,6] – p<0,001).

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct en/of revascularisatie werd een absolute daling van het primaire eindpunt met 2,2% waargenomen, wat overeenstemde met een RRR van 22,4% (95% BI [12,0- 31,6] – p<0,001) in vergelijking met de placebo.

Pediatrisch gebruik

De veiligheid en werkzaamheid van perindopril bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.

In een open, niet-vergelijkend klinisch onderzoek onder 62 kinderen met hypertensie in de leeftijd van 2 tot 15 jaar met een glomerulaire filtratiesnelheid van > 30 ml/min/1,73 m², kregen patiënten

perindopril met een gemiddelde dosis van 0,07 mg/kg. De dosis werd geïndividualiseerd volgens het profiel van de patiënt en de bloeddrukrespons tot een maximale dosis van 0,135 mg/kg/dag. 59 patiënten voltooiden de periode van 3 maanden, en 36 patiënten voltooiden de verlengingsperiode van het onderzoek, d.w.z. ze werden ten minste 24 maanden gevolgd (gemiddelde duur van het onderzoek: 44 maanden).

Systolische en diastolische bloeddruk bleef stabiel vanaf het moment van inclusie tot de laatste beoordeling bij patiënten die eerder behandeld waren met andere antihypertensie behandelingen en nam af bij naïeve patiënten.

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

De veiligheid kwam overeen met het bekende veiligheidsprofiel van perindopril.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt perindopril snel geabsorbeerd en de piekconcentratie wordt bereikt binnen 1 uur. De biologische beschikbaarheid is 65 tot 70%.

Ongeveer 20% van de totale ingenomen hoeveelheid perindopril wordt omgezet in perindopriilaat, de actieve metaboliet. Naast actief perindopriilaat geeft perindopril nog vijf metabolieten die allemaal inactief zijn. De plasmahalfwaardetijd van perindopril is 1 uur. De piekplasmaconcentratie van perindopriilaat wordt bereikt na 3 tot 4 uur.

Aangezien voedselinname de omzetting in perindopriilaat en dus de biologische beschikbaarheid vermindert, moet perindopril erbumine per os eenmaal daags 's ochtends worden toegediend voor een maaltijd.

Distributie

Het distributievolume van ongebonden perindopriilaat is ongeveer 0,2 l/kg. De eiwitbinding is laag (binding van perindopriilaat aan het angiotensineconversie-enzym is minder dan 30%), maar is concentratieafhankelijk.

Eliminatie

Perindopriilaat wordt in de urine geëlimineerd en de halfwaardetijd van de ongebonden fractie is ongeveer 3 tot 5 uur. Dissociatie van aan angiotensineconversie-enzym gebonden perindopriilaat leidt tot een "effectieve" eliminatiehalfwaardetijd van 25 uur, wat resulteert in een evenwichtstoestand na 4 dagen.

Na herhaalde toediening wordt geen accumulatie van perindopril waargenomen.

Speciale populatie

De eliminatie van perindopriilaat vermindert bij ouderen en ook bij patiënten met hart- of nierinsufficiëntie.

Aanpassing van de dosis bij nierinsufficiëntie is wenselijk, afhankelijk van de mate van nierinsufficiëntie (creatinineklaring).

De dialyseklaring van perindopriilaat is 70 ml/min.

De kinetiek van perindopril verandert bij patiënten met cirrose: de hepatische klaring van het moedermolecuul vermindert met de helft. De hoeveelheid perindopriilaat die wordt gevormd, vermindert echter niet en daarom moet de dosering niet worden aangepast (zie ook rubrieken 4.2 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In de chronische orale toxiciteitsstudies (ratten en apen) zijn de nieren het eindorgaan, met reversibele beschadiging.

Er werd geen mutageniciteit waargenomen in in vitro- of in vivostudies.

Studies van de reproductietoxiciteit (ratten, muizen, konijnen en apen) hebben geen tekenen van embryotoxiciteit of teratogeniciteit aangetoond. Het is echter bewezen dat remmers van het angiotensineconversie-enzym als klasse bijwerkingen hebben op de late foetale ontwikkeling, wat resulteert in foetale sterfte en congenitale effecten bij knaagdieren en konijnen: nierletsels en een toename van de peri- en postnatale mortaliteit werden waargenomen. De vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke ratten was niet aangetast.

Er werd geen carcinogeniciteit waargenomen in langetermijnstudies bij ratten en muizen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Verkiezelde microkristallijne cellulose
Kaliumpolacrilline
Siliciumdioxide
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat
Hydroxypropylbetadex (bevat cyclodextrine)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in een aluminium/aluminium blisterverpakking, vervat in een kartonnen doos.

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40

B-1800 Vilvoorde

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE315786

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 07 april 2008

Datum van laatste verlenging: 17 juni 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

01/2021