

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Perindopril EG 2,5 mg filmomhulde tabletten

Perindopril EG 5 mg filmomhulde tabletten

Perindopril EG 10 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Perindopril EG 2,5 mg: elke filmomhulde tablet bevat 2,5 mg perindopril arginine, equivalent aan 1,6975 mg perindopril.

Perindopril EG 5 mg: elke filmomhulde tablet bevat 5 mg perindopril arginine, equivalent aan 3,395 mg.

Perindopril EG 10 mg: elke filmomhulde tablet bevat 10 mg perindopril arginine, equivalent aan 6,790 mg perindopril.

#### Hulpstof(fen) met bekend effect

Perindopril EG 2,5 mg: elke filmomhulde tablet bevat 58,19 mg lactose (als monohydraat).

Perindopril EG 5 mg: elke filmomhulde tablet bevat 116,38 mg lactose (als monohydraat).

Perindopril EG 10 mg: elke filmomhulde tablet bevat 232,75 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Perindopril EG 2,5 mg: wit tot gebroken wit, afgeronde, convexe filmomhulde tablet met diameter  $5,0 \pm 0,25$  mm.

Perindopril EG 5 mg: lichtgroene, ovale, biconvexe filmomhulde tablet met lengte  $10,0 \pm 0,50$  mm en breedte  $4,75 \pm 0,24$  mm met breukstreep aan weerszijden. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Perindopril EG 10 mg: groene tot marmergroene, afgeronde, biconvexe filmomhulde tablet met diameter  $9,0 \pm 0,45$  mm met eenzijdige reliëfopdruk "10".

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

##### Hypertensie

Behandeling van hypertensie.

##### Hartfalen (alleen Perindopril EG 2,5 mg en 5 mg)

Behandeling van symptomatisch hartfalen.

##### Stabiel coronarialijden

Verlaging van het risico op hartincidenten bij patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct en/of revascularisatie.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

De dosis moet worden aangepast aan het individuele patiëntenprofiel (zie rubriek 4.4) en de respons van de bloeddruk.

### Hypertensie

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

De aanbevolen begindosis is 5 mg eenmaal daags 's morgens.

Patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteronsysteem (in het bijzonder renovasculaire hypertensie, zout- en/of vochtverlies, hartdecompensatie of ernstige hypertensie) kunnen bij de eerste dosis een overmatig sterke daling van hun bloeddruk ondervinden. Een startdosering van 2,5 mg is aanbevolen bij deze patiënten en de behandeling moet worden ingezet onder medisch toezicht.

De dosis kan na 1 maand behandeling verhoogd worden tot 10 mg eenmaal daags.

Symptomatische hypotensie kan optreden na het inzetten van een therapie met Perindopril EG; de kans hierop is hoger bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met diuretica. Voorzichtigheid is daarom aanbevolen aangezien deze patiënten kunnen lijden aan volume- en/of zoutdepletie.

Zo mogelijk moet het diureticum 2 tot 3 dagen vóór de aanvang van de therapie met Perindopril EG worden stopgezet (zie rubriek 4.4). Bij hypertensiepatiënten die niet mogen stoppen met het diureticum, moet de behandeling met Perindopril EG worden ingezet met een dosis van 2,5 mg. De nierfunctie en serumkaliumspiegel moeten worden opgevolgd. De daaropvolgende dosis van Perindopril EG moet worden aangepast volgens de respons van de bloeddruk. Als dit nodig blijkt, mag de behandeling met diureticum worden hervat.

### *Ouderen*

Bij bejaarde patiënten moet de behandeling worden opgestart met een dosis van 2,5 mg die geleidelijk kan worden verhoogd tot 5 mg na 1 maand en dan tot 10 mg als dit nodig is, afhankelijk van de nierfunctie (zie tabel hieronder).

### Symptomatisch hartfalen (alleen Perindopril EG 2,5 mg en 5 mg)

Het is raadzaam om Perindopril EG over het algemeen geassocieerd met een niet-kaliumsparend diureticum en/of digoxine en/of een bèta-blokker, op te starten onder nauw medisch toezicht met een aanbevolen startdosering van 2,5 mg, 's morgens in te nemen. Als deze dosis verdragen wordt, kan deze na 2 weken verhoogd worden tot 5 mg eenmaal daags. De dosisaanpassing moet worden gebaseerd op de klinische respons van de individuele patiënt.

Bij ernstig hartfalen en bij andere patiënten die beschouwd worden als verkerend op hoog risico (patiënten met een verstoorde nierfunctie en een neiging tot elektrolytstoornissen, patiënten die gelijktijdig worden behandeld met diuretica en/of met vasodilatoren), moet de behandeling worden opgestart onder nauwlettend toezicht (zie rubriek 4.4).

Patiënten met een hoog risico op symptomatische hypotensie bv. patiënten met zoutdepletie met of zonder hyponatriëmie, patiënten met hypovolemie of patiënten die een krachtige diuretische therapie hebben ondergaan, moeten zo mogelijk hersteld zijn voordat de therapie met Perindopril EG wordt ingezet. De bloeddruk, nierfunctie en serumkaliumspiegel moeten nauwlettend worden gevolgd, zowel vóór als tijdens de behandeling met Perindopril EG (zie rubriek 4.4).

### Stabiel coronarialijden

Perindopril EG moet worden opgestart bij een dosis van 5 mg éénmaal daags gedurende 2 weken, dan verhoogd tot 10 mg éénmaal daags, afhankelijk van de nierfunctie en op voorwaarde dat de dosis van 5 mg goed wordt verdragen.

Bejaarde patiënten moeten 2,5 mg éénmaal daags krijgen gedurende 1 week, dan 5 mg éénmaal daags de volgende week, voordat de dosis wordt verhoogd tot 10 mg éénmaal daags, afhankelijk van de nierfunctie (zie tabel 1 “Dosisaanpassing bij nierfalen”). De dosis mag alleen verhoogd worden als de voorgaande (lagere) dosis goed wordt verdragen.

### Bijzondere populaties

### Nieraandoeningen

De dosering moet bij patiënten met nierfalen steunen op de creatinineklaring zoals uiteengezet in tabel 1 hieronder:

Tabel 1: Dosisaanpassing bij nierfalen

Creatinineklaring (ml/min)	Aanbevolen dosis
$Cl_{Cr} \geq 60$	5 mg per dag
$30 < Cl_{Cr} < 60$	2,5 mg per dag
$15 < Cl_{Cr} < 30$	2,5 mg om de andere dag
Gehemodialyseerde patiënten*	
$Cl_{Cr} \geq 15$	2,5 mg op de dag van de dialyse

\* De dialyseklaring van perindopriilaat is 70 ml/min.

Voor patiënten op hemodialyse moet de dosis worden ingenomen na de dialyse.

### Leverinsufficiëntie

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

### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van perindopril bij kinderen en adolescenten tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Het gebruik bij kinderen en adolescenten is dan ook niet aanbevolen.

### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik. Perindopril EG is aanbevolen voor inname eenmaal daags 's morgens vóór een maaltijd.

## 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere ACE-remmers, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem bij een eerdere ACE-remmertherapie (zie rubriek 4.4).
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Gelijktijdig gebruik van Perindopril EG met aliskirenhoudende producten is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierfalen ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (zie rubrieken 4.5 and 5.1).
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. Perindopril mag niet eerder gestart worden dan 36 uur na de laatste dosis van sacubitril/valsartan (zie ook rubrieken 4.4 en 4.5).
- Extracorporele behandelingen die leiden tot contact van het bloed met negatief geladen oppervlakten (zie rubriek 4.5).
- Significante bilaterale nierslagaderstenose of stenose van de slagader aan één enkele functionele nier (zie rubriek 4.4).

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

### Stabiel coronarialijden

Als een episode van onstabiele angina pectoris (al of niet ernstig) optreedt tijdens de eerste maand van de behandeling met perindopril, moet er een nauwlettende evaluatie van de baten/risicoverhouding worden uitgevoerd voordat de behandeling wordt voortgezet.

### Hypotensie

ACE-remmers kunnen een daling in de bloeddruk veroorzaken. Symptomatische hypotensie wordt in zeldzame gevallen waargenomen bij ongecompliceerde hypertensiepatiënten en heeft meer kans bij

patiënten met volumedepletie, bv. door diureticumtherapie, zoutbeperkend dieet, dialyse, diarree of braken, of die lijden aan 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. De kans hierop is hoger bij patiënten met ernstiger hartfalen, weerspiegeld door het gebruik van hoge doses lisdiuretica, hyponatriëmie of functioneel nierfalen. Bij patiënten met een verhoogd risico op symptomatische hypotensie moeten de start van de therapie en de dosisaanpassingen nauwlettend worden gevolgd (zie rubrieken 4.2 en 4.8). Dezelfde voorzorgen gelden voor patiënten met een ischemische hart- of cerebrovasculaire aandoening bij wie een sterke bloeddrukdaling kan leiden tot een myocardinfarct of cerebrovasculair accident. Bij hypotensie moet de patiënt op de rug gelegd worden en zo nodig een intraveneuze infusie met normale fysiologische oplossing krijgen (9% NaCl). Een voorbijgaande hypotensieve reactie is geen contra-indicatie voor verdere doses, die gewoonlijk zonder probleem kunnen worden toegediend zodra de bloeddruk is gestegen na volumetrische expansie. Bij sommige patiënten met congestief hartfalen met een normale of lage bloeddruk, kan de systemische bloeddruk verder dalen door perindopril arginine. Dit effect is verwacht en is gewoonlijk geen reden om de behandeling te beëindigen. Als de hypotensie symptomatisch wordt, kan het nodig zijn om de dosis te verlagen of te stoppen met Perindopril EG.

#### Aorta- en mitralisklepstenose, hypertrofe cardiomyopathie

Net als met andere ACE-remmers, moet perindopril arginine voorzichtig worden toegediend aan patiënten met mitralisklepstenose of obstructie van de linkerejectiefractie (zoals aortastenose of hypertrofe cardiomyopathie).

#### Nierinsufficiëntie

In geval van nierfalen (creatinineklaring <60 ml/min) moet de initiële perindopril dosering worden aangepast volgens de creatinineklaring (zie rubriek 4.2) en dan als functie van de respons van de patiënt op de behandeling. Routinematige controle van de kalium- en creatininespiegel maken deel uit van de normale medische praktijk voor deze patiënten (zie rubriek 4.8).

Bij patiënten met symptomatisch hartfalen kan hypotensie na het opstarten van de therapie met ACE-remmers leiden tot een verdere achteruitgang van de nierfunctie. Acuut nierfalen, gewoonlijk omkeerbaar, werd gemeld in deze situatie.

Bij sommige patiënten met bilaterale nierslagaderstenose of stenose van de slagader bij een alleen overblijvende nier, die werden behandeld met ACE-remmers, werden een stijging in bloedureum- en serumcreatininewaarden waargenomen. Deze waren gewoonlijk omkeerbaar na beëindiging van de therapie. De kans hierop is hoger bij patiënten met nierinsufficiëntie. Als er renovasculaire hypertensie aanwezig is, is er een hoger risico op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie. Bij deze patiënten moet de behandeling opgestart worden onder nauwlettend medisch toezicht, met lage doses en een zorgvuldige titratie. Aangezien de behandeling met diuretica een bijdragende factor kan zijn voor het bovengenoemde probleem, moet hiermee worden gestopt en de nierfunctie moet worden opgevolgd tijdens de eerste weken van de behandeling met Perindopril EG.

Bij sommige hypertensiepatiënten zonder waarneembare bestaande renale vasculaire aandoening stegen de bloedureum- en serumcreatininespiegels. Dit was gewoonlijk niet ernstig en van voorbijgaande aard, vooral wanneer perindopril arginine gelijktijdig werd toegediend met een diureticum. De kans hierop is hoger bij patiënten met bekend nierfalen. Het kan nodig zijn om de dosis van het diureticum en/of Perindopril EG te verminderen of om één of beide behandelingen te beëindigen.

#### Hemodialysepatiënten

Anafylactoïde reacties werden gemeld bij patiënten onder dialyse met hoge flux-membranen, die gelijktijdig werden behandeld met een ACE-remmer. Bij deze patiënten moet worden overwogen om een ander type dialysemembraan te gebruiken of een andere klasse van antihypertensiva.

#### Niertransplantatie

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

### Renovasculaire hypertensie

Er is een hoger risico op hypotensie en nierinsufficiëntie wanneer patiënten met bilaterale nierslagaderstenose of stenose van de slagader naar een alleen werkende nier worden behandeld met een ACE-remmer (zie rubriek 4.3). De behandeling met diuretica kan een bijdragende factor zijn. Verlies van nierfunctie kan optreden bij slechts kleine veranderingen in serumcreatinine, zelfs bij patiënten met unilaterale nierslagaderstenose.

### Overgevoeligheid/angio-oedeem

Angio-oedeem in het gezicht, de ledematen, lippen, slijmvliezen, tong, glottis en/of larynx werd in zeldzame gevallen gemeld bij patiënten behandeld met ACE-remmers, inclusief perindopril arginine (zie rubriek 4.8). Dit kan optreden op om het even welk ogenblik tijdens de therapie.

In zulke gevallen moet toediening van Perindopril EG onmiddellijk worden gestaakt, de patiënt moet onder het gepaste toezicht worden gezet tot de symptomen volledig zijn verdwenen. In de gevallen waar de zwelling beperkt is gebleven tot het gezicht en de lippen lost de toestand zich over het algemeen op zonder behandeling, hoewel antihistamines nuttig zijn gebleken voor de verlichting van de symptomen.

Angio-oedeem geassocieerd met laryngeaal oedeem kan fataal zijn. Als de tong, glottis of larynx zijn getroffen en een luchtwegobstructie kan ontstaan, moet er onmiddellijk eerste hulp worden verstrekt. Dit kan de toediening van adrenaline omvatten en/of het openhouden van de luchtwegen. De patiënt moet onder nauwlettend medisch toezicht worden gehouden tot de symptomen volledig en blijvend zijn verdwenen.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem zonder verband met ACE-remmers kunnen een hoger risico lopen op angio-oedeem bij gelijktijdige toediening met een ACE-remmer (zie rubriek 4.3).

Intestinaal angio-oedeem werd in zeldzame gevallen gemeld bij patiënten behandeld met ACE-remmers. Deze patiënten hadden buikpijn (met of zonder misselijkheid of braken); in sommige gevallen was er geen voorafgaandelijk faciaal angio-oedeem en de C-1-esteraseconcentratie was normaal. Het angio-oedeem werd gediagnosticeerd door procedures als abdominale CT-scan, of echografie of tijdens chirurgie en de symptomen verdwenen als de behandeling met de ACE-remmer werd gestopt. Intestinaal angio-oedeem moet opgenomen worden in de differentiële diagnose van patiënten op ACE-remmers met buikpijn.

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

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met neprilysineremmers (NEP-remmers) (bv. racecadotril), mTOR-remmers (bv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en gliptines (bv. linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) kan leiden tot een verhoogd risico op angio-oedeem (bv. zwelling van de luchtwegen of tong, met of zonder respiratoire hinder) (zie rubriek 4.5). Voorzichtigheid is geboden wanneer neprilysineremmers (NEP-remmers) (bv. racecadotril), mTOR-remmers (bv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en gliptines (bv. linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) worden opgestart bij een patiënt die al een ACE-remmer gebruikt.

### Anafylactoïde reacties tijdens aferese van lagedichtheidslipoproteïnen (LDL)

In zeldzame gevallen vertoonden patiënten op ACE-remmers tijdens een aferese voor lagedichtheidslipoproteïne of LDL met dextraansulfaat levensbedreigende anafylactoïde reacties. Deze reacties werden voorkomen door tijdelijk de behandeling met ACE-remmers vóór elke desensibilisatie te onderbreken.

### *Anafylactische reacties tijdens desensibilisatie*

Patiënten die ACE-remmers kregen tijdens een desensibilisatiebehandeling (bv. met bijengif) hebben anafylactoïde reacties ondervonden. Bij dezelfde patiënten werden deze reacties vermeden wanneer

tijdelijk werd gestopt met de ACE-remmers, maar ze verschenen opnieuw bij onopzettelijk hernieuwd contact.

#### Leverfalen

In zeldzame gevallen werden ACE-remmers geassocieerd met een syndroom dat begint met stuwingsgeelzucht en progresseert naar fulminante levernecrose en (soms) overlijden. Het mechanisme van dit syndroom is nog niet opgehelderd. Patiënten die ACE-remmers krijgen en geelzucht of duidelijke stijgingen ontwikkelen in de leverenzymen moeten stoppen met de ACE-remmer en de geschikte medische opvolging krijgen (zie rubriek 4.8).

#### Neutropenie/agranulocytose/trombocytopenie/anemie

Neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie werden gemeld bij patiënten op ACE-remmers. Bij patiënten met een normale nierfunctie zonder andere complicerende factoren komt neutropenie zelden voor. Perindopril moet uiterst voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met een vasculaire collageenaandoening, op immunosuppressieve therapie, behandeld met allopurinol of procainamide, of een combinatie van deze complicerende factoren, vooral bij een bekende verstoorde nierfunctie. Sommige van deze patiënten hebben ernstige infecties ontwikkeld, die in enkele gevallen niet reageerden op een intensieve antibioticatherapie. Als perindopril wordt gebruikt bij deze patiënten, is het raadzaam om regelmatig de witte bloedcellen te laten tellen en de patiënten moeten de instructie krijgen om elk teken van infectie te melden (bv. keelpijn, koorts).

#### Etniciteit

ACE-remmers veroorzaken angio-oedeem bij een groter percentage zwarte patiënten dan bij niet-zwarte patiënten. Zoals met andere ACE-remmers, kan perindopril de bloeddruk minder doeltreffend verlagen bij zwarte mensen dan bij niet-zwarte mensen, mogelijk vanwege een hogere prevalentie van aandoeningen door een laag reninegehalte in de zwarte populatie hypertensiepatiënten.

#### Hoesten

Hoesten werd gemeld bij gebruik van ACE-remmers. Het hoesten is typisch niet-productief, aanhoudend en verdwijnt als de therapie gestaakt wordt. Hoesten geïnduceerd door ACE-remmers moet overwogen worden als onderdeel van de differentiële diagnose van hoesten.

#### Chirurgie/anesthesie

Bij patiënten die een zware operatie ondergaan of tijdens anesthesie met hypotensie-producerende middelen, kan perindopril arginine de vorming van angiotensine-II blokkeren als gevolg van compenserende uitscheiding van renine. De behandeling moet 1 dag vóór de operatie worden onderbroken. Als hypotensie optreedt en er beschouwd wordt dat dit te wijten is aan dit mechanisme, kan deze gecorrigeerd worden door volume-expansie.

#### Hyperkaliëmie

Stijgingen in serumkalium werden waargenomen bij patiënten behandeld met ACE-remmers, ook met perindopril. ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken omdat ze de vrijgave van aldosteron remmen. Het effect is gewoonlijk niet significant bij patiënten met een normale nierfunctie. Risicofactoren voor de ontwikkeling van hyperkaliëmie omvatten nierinsufficiëntie, achteruitgang van de nierfunctie, leeftijd (> 70 jaar), diabetes mellitus, intercurrente voorvallen, vooral dehydratie, acute hartdecompensatie, metabole acidose en gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica (bv. spironolacton, eplerenon, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumhoudende zoutvervangers; of patiënten die andere geneesmiddelen innemen die gepaard gaan met een stijging van de serumkaliumwaarden (bv. heparine, cotrimoxazol, ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol) en vooral aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers. Het gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica of kalium met zoutvervangers kan leiden tot een beduidende stijging in serumkalium, vooral bij patiënten met een verstoorde nierfunctie. Hyperkaliëmie kan ernstige, soms fatale aritmie veroorzaken. Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers moeten voorzichtig gebruikt worden bij patiënten die ACE-remmers krijgen, en de waarden voor serumkalium en de nierfunctie moeten opgevolgd worden. Als

gelijktijdig gebruik van de hierboven genoemde middelen aangewezen is, moeten ze met voorzorg gebruikt worden en moet serumkalium vaak gecontroleerd worden (zie rubriek 4.5).

#### Diabetici

Bij suikerpatiënten behandeld met orale antidiabetica of insuline moet de glykemische controle nauwlettend 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 over het algemeen niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

#### Kaliumsparende geneesmiddelen, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers

De combinatie van perindopril en kaliumsparende geneesmiddelen, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers is over het algemeen niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

#### Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronstelsel (RAAS)

Er zijn aanwijzingen dat gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren het risico verhoogt op hypotensie en hyperkaliëmie en de nierfunctie aantast (zelfs tot acuut nierfalen). Dubbele blokkade van RAAS door gecombineerd gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren is daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als dubbeleblokkadetherapie absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen gebeuren onder toezicht van een specialist en met een nauwlettende opvolging van de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk. ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers mogen niet gelijktijdig gebruikt worden bij patiënten met diabetische nefropatie.

#### Primair aldosteronisme

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

#### Zwangerschap

ACE-remmers mogen niet ingezet worden tijdens de zwangerschap. Tenzij voortzetting van de behandeling met ACE-remmers beschouwd wordt als essentieel, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, overschakelen naar antihypertensieve behandelingen waarvoor het veiligheidsprofiel bekend is voor gebruik bij zwangerschap. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestopt worden, en als dit gepast is, moet er een alternatieve therapie worden ingezet (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

#### Hulpstoffen

Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken. Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, het is dus in essentie "natriumvrij".

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

Gegevens uit klinische experimenten hebben aangetoond dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronstelsel (RAAS) door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren gepaard gaat met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie (tot zelfs acuut nierfalen) dan bij het gebruik van een enkelvoudige RAAS-blokker (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

#### Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen

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

Perindopril mag niet eerder gestart worden dan 36 uur na de laatste dosis van sacubitril/valsartan (zie ook rubrieken 4.3 en 4.4). Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met racecadotril, mTOR-remmers (bv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en gliptines (bv. linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) kan leiden tot een verhoogd risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

#### Geneesmiddelen die hyperkaliëmie induceren

Hoewel de serumkaliumspiegel gewoonlijk binnen de normale grenzen blijft, kan er hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten behandeld met perindopril. Sommige geneesmiddelen of therapeutische klassen kunnen vaker hyperkaliëmie veroorzaken: aliskiren, kaliumzouten, kaliumsparende diuretica (bv. spironolacton, triamteren of amiloride), ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten, NSAID, heparines, immunosuppressieve stoffen als ciclosporine of tacrolimus, trimethoprim en cotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), omdat van trimethoprim bekend is dat het werkt als een kaliumsparend diureticum zoals amiloride. De combinatie van deze geneesmiddelen verhoogt het risico op hyperkaliëmie. Daarom is de combinatie van perindopril met de hierboven genoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is, moeten ze voorzichtig gebruikt worden en moet de serumkaliumspiegel vaak worden gecontroleerd.

#### Gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

##### *Aliskiren*

In patiënten met diabetes of nierstoornissen neemt het risico toe op hyperkaliëmie, achteruitgang van de nierfunctie en cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

##### *Extracorporele behandelingen*

Extracorporele behandelingen die leiden tot contact van het bloed met negatief geladen oppervlakten zoals dialyse of hemofiltratie met bepaalde hogefluxmembranen (bv. polyacrylonitrilmembranen) en afereze voor lagedichtheidslipoproteïne met dextraansulfaat vanwege een hoger risico op ernstige anafylactoïde reacties (zie rubriek 4.3). Als een dergelijke behandeling aangewezen is, moet worden overwogen om een ander type dialysemembraan te gebruiken of een andere klasse van antihypertensiva.

#### Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen (zie rubriek 4.4)

##### *Aliskiren*

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

##### *Gelijktijdige therapie met ACE-remmer en angiotensinereceptorblokker*

Er werd in de literatuur gemeld dat bij patiënten met een vastgestelde atherosclerotische aandoening, hartfalen, of met diabetes met terminale orgaanschade, gelijktijdige therapie met ACE-remmers en angiotensinereceptorblokkers gepaard gaat met een hogere frequentie van hypotensie, syncope, hyperkaliëmie en achteruitgang van de nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) dan bij het gebruik van één enkel product voor het renine-angiotensine-aldosteronsysteem. Dubbele blokkade (bv. door combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist) moet beperkt blijven tot individueel bepaalde gevallen met nauwlettende opvolging van de nierfunctie, kaliumconcentratie en bloeddruk.

##### *Estramustine*

Risico op meer bijwerkingen zoals angio-oedeem.

*Kaliumsparende diuretica (bv. triamtereen, amiloride enz.), kaliumzouten*

Hyperkaliëmie (potentieel letaal), vooral in combinatie met nierfalen (additieve hyperkaliëmie effecten).

De combinatie van perindopril met de hierboven genoemde geneesmiddelen is niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Als gelijktijdig gebruik toch geïndiceerd is, moeten ze voorzichtig gebruikt worden en moet de serumkaliumspiegel vaak worden gecontroleerd. Voor gebruik van spironolacton bij hartfalen, zie hieronder.

*Lithium*

Omkeerbare stijgingen van de serumlithiumspiegel en toxiciteit werden gemeld tijdens gelijktijdige toediening van lithium met ACE-remmers. Gebruik van perindopril samen met lithium is niet aanbevolen, maar als de gecombineerde therapie noodzakelijk blijkt, is een nauwlettend toezicht op de lithiumconcentratie noodzakelijk (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik dat bijzondere voorzorgen vereist

*Antidiabetica (insulines, orale hypoglykemische stoffen)*

Epidemiologisch onderzoek heeft erop gewezen dat gelijktijdige toediening van ACE-inhibitoren en antidiabetische geneesmiddelen (insulines, orale hypoglykemische middelen) het bloedglucoseverlagende effect kunnen versterken met risico op hypoglykemie. Dit verschijnsel leek meer op te treden tijdens de eerste weken van de gecombineerde behandeling en bij patiënten met nieraandoeningen.

*Baclofen*

Toegenomen antihypertensief effect. Volg de bloeddruk op en pas zo nodig de antihypertensieve dosering aan.

*Niet-kaliumsparende diuretica*

Patiënten op diuretica, en vooral degenen die last hebben van volume- en/of zoutdepletie, kunnen een te sterke bloeddrukdaling ondervinden na de aanvang van de therapie met een ACE-remmer. De kans op hypotensieve effecten kan verlaagd worden door te stoppen met het diureticum, door de inname van vocht of zout te verhogen voordat de therapie met lage en progressieve doses perindopril wordt ingesteld. *Bij arteriële hypertensie*, wanneer een eerdere diuretische therapie zout- of vochtverlies kan hebben veroorzaakt, zijn er twee opties: ofwel stoppen met het diureticum vóór de start met de ACE-remmer - in dit geval kan daarna een niet-kaliumsparend diureticum opnieuw worden opgestart, ofwel de ACE-remmer inzetten met een lage dosering en geleidelijk verhogen. *Bij met diureticum behandeld congestief hartfalen*, moet de ACE-remmer worden opgestart met een zeer lage dosering, mogelijks na verlaging van de dosering van het geassocieerde niet-kaliumsparende diureticum. In alle gevallen moet de nierfunctie (creatinineconcentraties) opgevolgd worden tijdens de eerste paar weken van de ACE-remmerbehandeling.

*Kaliumsparende diuretica (eplerenon, spironolacton)*

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

Bij de behandeling van hartfalen klasse II-IV (NYHA) met een ejectiefractie < 40%, en eerdere behandeling met ACE-remmers en lisdiuretica, is er een risico op hyperkaliëmie, potentieel letaal, vooral als de voorgeschreven aanbevelingen voor deze combinatie niet worden nageleefd. Voordat deze combinatie wordt opgestart, moet er gecontroleerd worden op afwezigheid van hyperkaliëmie en nierfalen. Nauwlettende opvolging van de kaliëmie en creatininemie is aanbevolen in de eerste maand van de behandeling, in het begin eenmaal per week en daarna maandelijks.

*Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID), inclusief acetylsalicylzuur  $\geq 3$  g/dag*

Wanneer ACE-remmers tegelijk worden toegediend met niet-steroïdale anti-inflammatoire farmaca (dus acetylsalicylzuur bij anti-inflammatoire doses, COX-2-remmers en niet-selectieve NSAID), kan het antihypertensieve effect verzwakt worden. Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met NSAID kan leiden tot een hoger risico op achteruitgang van de nierfunctie, met mogelijk acuut nierfalen, en

een stijging in serumkalium, vooral bij patiënten met een bestaande slechte nierfunctie. De combinatie moet voorzichtig worden toegediend, vooral bij bejaarden. De patiënten moeten adequaat worden gehydrateerd en er moet overwogen worden om de nierfunctie te volgen na de opstart van de gelijktijdige therapie en daarna nog met regelmatige tussenpozen.

#### *Racecadotril*

ACE-remmers (bv. perindopril) staan erom bekend dat ze angio-oedeem veroorzaken. Dit risico kan verhoogd zijn bij gelijktijdig gebruik met racecadotril (een geneesmiddel tegen acute diarree) (zie rubriek 4.4).

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

Patiënten die gelijktijdig mTOR-remmers innemen, kunnen een verhoogd risico lopen op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

#### *Ciclosporine*

Hyperkaliëmie kan optreden tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met ciclosporine. Opvolging van de serumkaliumwaarden is aanbevolen.

#### *Heparine*

Hyperkaliëmie kan optreden tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met heparine. Opvolging van de serumkaliumwaarden is aanbevolen.

#### Gelijktijdig gebruik dat enige voorzorgen vereist

##### *Antihypertensiva en vasodilatoren*

Gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen kan het hypotensieve effect van perindopril verhogen. Gelijktijdig gebruik met nitroglycerine en andere nitraten, of andere vasodilatoren kan de bloeddruk verder verlagen.

##### *Tricyclische antidepressiva/antipsychotica/anesthetica*

Gelijktijdig gebruik van sommige anesthetica, tricyclische antidepressiva en antipsychotica met ACE-remmers kan leiden tot een verdere daling van de bloeddruk (zie rubriek 4.4).

##### *Sympathicomimetica*

Sympathicomimetica kunnen het antihypertensieve effect van ACE-remmers verzwakken.

##### *Goud*

Nitritoïde reacties (symptomen omvatten overmatige roodheid, misselijkheid, braken en hypotensie) werden in zeldzame gevallen gemeld bij patiënten behandeld met injecteerbaar goud (natriumaurothiomalaat) en gelijktijdig met ACE-remmers, ook perindopril.

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

### Zwangerschap

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

Epidemiologische gegevens over het risico op teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap waren niet overtuigend; een kleine stijging in het risico kan echter niet uitgesloten worden. Tenzij voortzetting van de behandeling met ACE-remmers beschouwd wordt als essentieel, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, overschakelen naar antihypertensieve behandelingen waarvoor het veiligheidsprofiel bekend is voor gebruik bij zwangerschap. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk stopgezet worden, en als dit aangewezen is, moet er een alternatieve therapie worden ingezet.

Van blootstelling aan ACE-remmers tijdens de tweede en derde trimesters is bekend dat dit menselijke foetotoxiciteit veroorzaakt (verzwakte nierfunctie, oligohydramnïe, vertraagde schedelsluiting) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) (zie rubriek 5.3). Als blootstelling aan ACE-remmers zich zou hebben voorgedaan vanaf het tweede trimester van de zwangerschap, dan is een echografie om de foetale nierfunctie en schedel te controleren, aanbevolen. Zuigelingen van wie de moeders ACE-remmers hebben gebruikt, moeten nauwlettend gecontroleerd worden op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

#### Borstvoeding

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van perindopril arginine tijdens de borstvoeding, is Perindopril EG niet aanbevolen en alternatieve behandelingen met beter bepaalde veiligheidsprofielen tijdens de borstvoeding zijn te verkiezen, vooral tijdens de borstvoeding van een pasgeboren of preterm geboren kind.

#### Vruchtbaarheid

Er was geen effect op het voortplantingsvermogen of de vruchtbaarheid.

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

Perindopril arginine heeft geen directe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, maar individuele reacties als gevolg van een lage bloeddruk kunnen zich voordoen bij sommige patiënten, vooral in het begin van de behandeling of bij combinatie met een andere antihypertensieve medicatie.

Als gevolg daarvan kan het vermogen om voertuigen te besturen of machines te gebruiken, verstoord zijn.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van perindopril is consistent met het veiligheidsprofiel van ACE-remmers: De vaakst voorkomende bijwerkingen gemeld in klinische experimenten en waargenomen met perindopril zijn: duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie, duizeligheid, visusstoornissen, oorsuizen, hypotensie, hoesten, dyspneu, buikpijn, constipatie, diarree, dysgeusie, dyspepsie, misselijkheid, braken, jeuk, uitslag, spierkrampen en asthenie.

#### Tabel met lijst van bijwerkingen

De volgende ongewenste bijwerkingen werden waargenomen tijdens klinische experimenten en/of na het in de handel brengen bij gebruik van perindopril. Ze worden gerangschikt onder de volgende frequenties: 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 (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>MedDRA Systeem/orgaanklassen</b>	<b>Bijwerkingen</b>	<b>Frequentie</b>
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	Eosinofilie	Soms*
	Agranulocytose of pancytopenie	Zeer zelden
	Verlaagde waarden voor hemoglobine en hematocriet	Zeer zelden
	Leukopenie/neutropenie	Zeer zelden
	Hemolytische anemie bij patiënten met een congenitale deficiëntie van G-6PDH (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden
	Trombocytopenie	Zeer zelden
<b>Endocriene aandoeningen</b>	Syndroom van onaangepaste uitscheiding	Zelden

	van antidiuretisch hormoon (SIADH)	
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	Hypoglykemie (zie rubrieken 4.4 en 4.5)	Soms*
	Hyperkaliëmie, omkeerbaar bij stopzetting (zie rubriek 4.4)	Soms*
	Hyponatriëmie	Soms*
<b>Psychische stoornissen</b>	Stemmingsstoornissen	Soms
	Slaapstoornissen	Soms
	Depressie	Soms*
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Duizeligheid	Vaak
	Hoofdpijn	Vaak
	Paresthesie	Vaak
	Draaiduizeligheid	Vaak
	Slaperigheid	Soms*
	Syncope	Soms*
	Verwardheid	Zeer zelden
<b>Oogaandoeningen</b>	Zichtstoornissen	Vaak
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	Oorsuizen	Vaak
<b>Hartaandoeningen</b>	Palpataties	Soms*
	Tachycardie	Soms*
	Angina pectoris (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden
	Aritmie	Zeer zelden
	Myocardinfarct, mogelijk als gevolg van te sterke hypotensie bij patiënten met een hoger risico (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden
<b>Bloedvataandoeningen</b>	Hypotensie (en effecten die verband houden met hypotensie)	Vaak
	Vasculitis	Soms*
	Roodheid	Zelden*
	Beroerte mogelijks als gevolg van overmatige hypotensie bij patiënten met een hoog risico (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden
	Teken van Raynaud	Niet bekend
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	Hoesten	Vaak
	Dyspneu	Vaak
	Bronchospasme	Soms
	Eosinofiele longontsteking	Zeer zelden
	Rhinitis	Zeer zelden
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	Buikpijn	Vaak
	Constipatie	Vaak
	Diarree	Vaak
	Dysgeusie	Vaak
	Dyspepsie	Vaak
	Misselijkheid	Vaak
	Braken	Vaak
	Droge mond	Soms
	Pancreatitis	Zeer zelden
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	Hepatitis, cytolytisch of cholestatisch (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Jeuk	Vaak
	Uitslag	Vaak

	Netelroos (zie rubriek 4.4)	Soms
	Angio-oedeem van het gezicht, de extremiteiten, lippen, slijmvliezen, tong, glottis en/of larynx (zie rubriek 4.4)	Soms
	Overgevoelighedsreacties voor licht	Soms*
	Pemfigoïd	Soms*
	Hyperhydrose	Soms
	Verergering van psoriasis	Zelden*
	Erythema multiforme	Zeer zelden
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	Spiërkrampen	Vaak
	Gewrichtspijn	Soms*
	Myalgie	Soms*
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	Nierinsufficiëntie	Soms
	Anurie/oligurie	Zelden
	Acuut nierfalen	Zelden*
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	Erectiel dysfunctioneren	Soms
<b>Algemene toestand en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Asthenie	Vaak
	Pijn in de borstkas	Soms*
	Malaise	Soms*
	Perifeer oedeem	Soms*
	Pyrexie	Soms*
<b>Onderzoeken</b>	Stijging in bloedureumwaarden	Soms*
	Verhoogde creatininespiegel in het bloed	Soms*
	Stijging in bloedbilirubinewaarden	Zelden
	Stijging in leverenzymwaarden	Zelden
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>	Valpartijen	Soms*

\* Frequentie berekend uit klinische experimenten voor ongewenste voorvallen gedetecteerd uit spontane meldingen.

#### Klinische experimenten

Tijdens de gerandomiseerde periode van de EUROPA-studie werden alleen de ernstige bijwerkingen opgetekend. Weinig patiënten ondervonden ernstige bijwerkingen: 16 (0,3%) van de 6.122 perindoprilpatiënten en 12 (0,2%) van de 6.107 placebopatiënten. Bij patiënten behandeld met perindopril werd hypotensie waargenomen bij 6 patiënten, angio-oedeem bij 3 patiënten en plotse hartstilstand bij 1 patiënt. Meer patiënten trokken zich terug wegens hoesten, hypotensie of een andere intolerantie voor 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:

**België:** Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - [www.fagg.be](http://www.fagg.be) - Afdeling Vigilantie : Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) - E-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

**Luxemburg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance).

#### **4.9 Overdosering**

##### Symptomen

Er is slechts een beperkt aantal gegevens beschikbaar over overdosering bij mensen. Symptomen

geassocieerd met overdosering van ACE-remmers kunnen omvatten: hypotensie, circulatoire shock, elektrolytstoornissen, nierfalen, hyperventilatie, tachycardie, palpitaties, bradycardie, duizeligheid, angst en hoesten.

### Beleid

De aanbevolen behandeling van overdosering is intraveneuze infusie van 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing. Als hypotensie optreedt, moet de patiënt in shockpositie worden geplaatst. Als dit voorhanden is, kan een behandeling met infusie van angiotensine II en/of intraveneuze catecholamines ook worden overwogen. Perindopril kan door hemodialyse verwijderd worden uit de algemene circulatie (zie rubriek 4.4). Pacemakertherapie is aangewezen voor therapieresistente bradycardie. De levenstekenen, serumelektrolyten en creatinineconcentraties moeten continu worden opgevolgd.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: ACE-remmers, niet gecombineerd;  
ATC-code: C09AA04

#### Werkingsmechanisme

Perindopril is een remmer van het enzym dat angiotensine I omzet in angiotensine II (angiotensineconverterend enzym – ACE). Het converterend enzym, of kinase, is een exopeptidase dat de conversie van angiotensine I in de vasoconstrictor angiotensine II mogelijk maakt, en ook zorgt voor de degradatie van de vasodilatator bradykinine in een inactieve heptapeptide. Inhibitie van ACE resulteert in een daling in angiotensine II in het plasma, wat leidt tot een verhoogde plasmarenineactiviteit (door inhibitie van de negatieve feedback van de vrijzetting van renine) en een verminderde uitscheiding van aldosteron. Aangezien ACE bradykinine inactieveert, kan inhibitie van ACE ook resulteren in een verhoogde activiteit van circulerende en lokale kallikreïne-kininesystemen (en zo ook activatie van het prostaglandinesysteem). Het is mogelijk dat dit mechanisme bijdraagt tot de bloeddrukverlagende werking van ACE-remmers en gedeeltelijk verantwoordelijk is voor bepaalde bijwerkingen (bv. hoesten).

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

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### Hypertensie

Perindopril is actief voor alle graden van hypertensie: licht, matig, ernstig; een daling in systolische en diastolische bloeddruk in zowel liggende als staande houding wordt waargenomen.

Perindopril vermindert de perifere vaatweerstand, wat leidt tot een daling van de bloeddruk. Als gevolg hiervan stijgt de perifere doorbloeding zonder de hartslag te beïnvloeden.

De nierdoorbloeding stijgt meestal terwijl de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) gewoonlijk onveranderd blijft.

De antihypertensieve activiteit is maximaal tussen 4 en 6 uur na de eenmalige dosis en blijft behouden gedurende ten minste 24 uur: dieptepunten in het effect liggen op ongeveer 87% van de 100%-piek.

De vermindering van de bloeddrukdaling voltrekt zich snel. Bij patiënten die goed reageren, worden normale waarden bereikt binnen een maand en deze houden aan zonder dat tachyfylaxe optreedt.

De beëindiging van de behandeling leidt niet tot een rebound-effect. Perindopril vermindert de hypertrofie van het linkerventrikel.

Bij mensen werden de vaatverwijdende eigenschappen van perindopril bevestigd. Het verbetert de elasticiteit van de grote slagaderen en vermindert de verhouding media/lumen in de kleine slagaderen. Een adjuvante therapie met een thiazidediureticum produceert een synergie van het additieve type. De combinatie van een ACE-remmer en een thiazide vermindert ook het risico op hypokaliëmie door het diureticum.

### *Hartfalen (alleen perindopril arginine 2,5 mg en 5 mg)*

Perindopril vermindert het werk van het hart door een verlaging van de voor- en nabelasting. In studies bij patiënten met hartfalen werd het volgende waargenomen:

- een verminderde druk bij vulling van linker- en rechterventrikel,
- een verminderde totale perifere vaatweerstand,
- een verhoogd hartminuutvolume en een betere cardiale index.

In vergelijkende studies ging de eerste toediening van 2,5 mg perindopril arginine aan patiënten met licht tot matig hartfalen niet gepaard met enige beduidende bloeddrukdaling in vergelijking met placebo.

### *Patiënten met stabiel coronarialijden*

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

12.218 patiënten ouder dan 18 jaar werden gerandomiseerd naar 8 mg perindopril tert-butylamine (equivalent aan 10 mg perindopril arginine) (n = 6.110) of placebo (n = 6.108).

De onderzoekspopulatie vertoonde tekenen van coronarialijden zonder klinische tekenen van hartfalen. Over het algemeen had 90% van de patiënten eerder een myocardinfarct gehad en/of coronaire revascularisatie ondergaan. De meeste patiënten kregen de studiemedicatie boven op de conventionele therapie, inclusief stollingsremmers, lipideverlagende middelen en bètablokkers. Het voornaamste criterium voor werkzaamheid bestond uit cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en/of hartstilstand met geslaagde resuscitatie. De behandeling met 8 mg perindopril tert-butylamine (equivalent aan 10 mg perindopril arginine) éénmaal daags resulteerde in een beduidende absolute daling in het primaire eindpunt van 1,9% (reductie 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 reductie waargenomen van het absolute risico van 2,2% overeenkomstig met een RRR van 22,4% (95% BI [12,0; 31,6] – p<0,001) in het primaire eindpunt door vergelijking met placebo.

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van perindopril bij kinderen en adolescenten tot 18 jaar zijn niet vastgesteld.

In een open, niet-vergelijkende klinische studie bij 62 hypertensieve kinderen van 2 tot 15 jaar met een glomerulaire filtratiesnelheid > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, kregen de patiënten perindopril in een gemiddelde dosis van 0,07 mg/kg. De dosis was individueel ingesteld volgens 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 3 maanden, en 36 patiënten voltooiden de extensie van het onderzoek, en werden dus ten minste 24 maanden opgevolgd (gemiddelde duur van het onderzoek: 44 maanden).

De systolische en diastolische bloeddruk bleven stabiel van de inclusie tot de laatste evaluatie bij patiënten die eerder behandeld waren met andere antihypertensieve behandelingen, en daalde 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 evaluatie. De veiligheid strookte met het bekende veiligheidsprofiel van perindopril.

### *Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronstelsel (RAAS), gegevens uit klinische experimenten*

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

ONTARGET was een onderzoek bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoening, of type 2 diabetes mellitus samen met tekenen van aantasting van het doelorgaan. VA NEPHRON-D was een onderzoek bij patiënten met type 2 diabetes mellitus en diabetische nefropatie.

Deze onderzoeken hebben geen beduidend gunstig effect aangetoond op de nieren en/of cardiovasculaire resultaten en mortaliteit, terwijl er wel een hoger risico werd waargenomen op hyperkaliëmie, acuut nierletsel en/of hypotensie dan bij monotherapie. In het licht van hun vergelijkbare farmacodynamische eigenschappen zijn deze resultaten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een onderzoek opgezet om het voordeel te testen van de toevoeging van aliskiren aan een standaardtherapie van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorblokker bij patiënten met type 2 diabetes mellitus en chronische nieraandoeningen, cardiovasculaire aandoening, of allebei. Het onderzoek werd vroeg beëindigd vanwege een hoger risico op schadelijke resultaten. Cardiovasculaire sterfte en beroerte kwamen numeriek allebei vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep en relevante bijwerkingen en ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en nierdisfunctie) werden vaker gemeld in de aliskirengroep dan in de placebogroep.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Na orale toediening wordt perindopril snel geabsorbeerd en de concentratiepiek wordt bereikt binnen 1 uur. De plasmahalfwaardetijd van perindopril is 1 uur.

Perindopril is een prodrug. Van de toegediende perindoprildosis bereikt 27% het bloed als de actieve metaboliet perindoprilaat. Naast het actieve perindoprilaat vormt perindopril 5 metabolieten, allemaal inactief. De maximale plasmaspiegel van perindoprilaat wordt bereikt binnen 3 tot 4 uur.

Aangezien voedselinname de omzetting in perindoprilaat vermindert, en dus ook de biobeschikbaarheid, moet perindopril arginine oraal worden toegediend in een eenmalige dagelijkse dosis 's morgens vóór een maaltijd.

Er werd een lineair verband aangetoond tussen de dosis perindopril en de blootstelling in het plasma.

### Distributie

Het distributievolume is ongeveer 0,2 l/kg voor ongebonden perindoprilaat. De eiwitbinding van perindoprilaat aan plasmaproteïnen is 20%, hoofdzakelijk aan angiotensineconverterend enzym, maar dit is afhankelijk van de concentratie.

### Eliminatie

Perindoprilaat wordt geëlimineerd in de urine en de terminale halfwaardetijd van de ongebonden fractie is ongeveer 17 uur, waardoor de evenwichtstoestand binnen 4 dagen wordt bereikt.

### Bijzondere populaties

De eliminatie van perindoprilaat verloopt trager bij bejaarden en ook bij patiënten met hart- of nierfalen. Een dosisaanpassing is wenselijk bij nierinsufficiëntie, afhankelijk van de ernst van de stoornis (creatinineklaring).

De dialyseklaring van perindoprilaat is 70 ml/min.

De kinetiek van perindopril is gewijzigd bij patiënten met cirrose: de leverklaring van de oudermolecule vermindert met de helft. Er wordt echter niet minder perindoprilaat gevormd en daarom hoeft de dosis niet aangepast te worden (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In de studies voor chronische orale toxiciteit (ratten en apen) is het doelorgaan de nier, met omkeerbare schade. Er werd geen mutageniciteit waargenomen in *in vitro* of *in vivo* studies. Studies naar de reproductietoxiciteit (bij ratten, muizen, konijnen en apen) toonden geen teken van embryotoxiciteit of teratogeniciteit. ACE-remmers als klasse bleken echter bijwerkingen te induceren op de late foetale ontwikkeling, wat leidde tot foetale overlijden en congenitale effecten bij

knaagdieren en konijnen: nierletsels en een toename in peri- en postnatale mortaliteit werden waargenomen. De vruchtbaarheid was niet verstoord bij mannelijke of vrouwelijke ratten. Er werd geen carcinogeniciteit waargenomen in de studies op lange termijn bij ratten en muizen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Kern van de tablet

Lactose monohydraat  
Zetmeel, voorverstijfseld  
Natriumzetmeelglycolaat  
Siliciumdioxide, hydrofoob colloïdaal  
Magnesiumstearaat

#### Buitenlaag van de tablet

Hypromellose 2910  
Calciumcarbonaat  
Macrogol 3350  
Triglyceriden, middellange keten  
Talk

Perindopril EG 2,5 mg:  
Carmellosumcitraenzuur

Perindopril EG 5 mg en 10 mg:  
Chinolinegeel aluminiumlak (E104)  
IJzeroxide geel (E172)  
Briljantblauw FCF aluminiumlak (E133)  
IJzeroxide zwart (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

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

Perindopril EG 2,5 mg: bewaren beneden 25°C.

Perindopril EG 5 mg en 10 mg: bewaren beneden 25 °C in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

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

OPA/Alu/PVC//Alu of PVC/PVDC witte//Alu blisterstrips.

Verpakkingsgrootten:

Perindopril EG 2,5 mg: 30 of 90 filmomhulde tabletten  
Perindopril EG 5 mg: 15, 30 of 90 filmomhulde tabletten  
Perindopril EG 10 mg: 30 of 90 filmomhulde tabletten

Mogelijk worden niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

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

EG (Eurogenerics) NV  
Heizel Esplanade b22  
B-1020 Brussel

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

Perindopril EG 2,5 mg filmomhulde tabletten: BE662346 - BE662347  
Perindopril EG 5 mg filmomhulde tabletten: BE662348 - BE662349  
Perindopril EG 10 mg filmomhulde tabletten: BE662350 - BE662351

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

Datum van eerste vergunning: 12/03/2024

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

Datum van goedkeuring van de tekst: 04/2024