

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Coversyl arg 5 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Perindopril arginine.


Eén filmomhulde tablet bevat 3,395 mg perindopril overeenkomend met 5 mg perindopril arginine.

Hulpstof met bekend effect: 72,58 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Lichtgroene, staafvormige filmomhulde tablet gegraveerd met  aan de ene kant en met breuklijn op beide kanten. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypertensie

Behandeling van hypertensie.

Hartfalen

Behandeling van symptomatisch hartfalen.

Stabiel coronair vaatlijden

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

- Hypertensie

Coversyl arg 5 mg kan gebruikt worden in monotherapie of in combinatie met andere klassen van antihypertensieve therapie (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

De aanbevolen startdosis is 5 mg toegediend eenmaal per dag 's morgens.

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

De dosis mag worden verhoogd tot 10 mg eenmaal per dag na één maand behandeling.

Symptomatische hypotensie kan optreden na het opstarten van de behandeling met Coversyl arg 5 mg; dit is meer waarschijnlijk bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met diuretica. Voorzorg is daarom aanbevolen aangezien deze patiënten een volume- en/of zoutdepletie kunnen vertonen.

Indien mogelijk, dient het diureticum stopgezet te worden 2 tot 3 dagen voor het begin van de behandeling met Coversyl arg 5 mg (zie rubriek 4.4).

Bij hypertensiepatiënten waarbij de diuretica niet kunnen worden stopgezet, dient de behandeling met Coversyl arg opgestart te worden in een dosis van 2,5 mg. De nierfunctie en de kaliumconcentratie in het serum dienen gecontroleerd te worden. De volgende dosis van Coversyl arg dient aangepast te worden volgens de bloeddrukrespons. Indien nodig, kan de behandeling met het diureticum worden vervolgd.

Bij bejaarde patiënten dient de behandeling te worden opgestart in een dosis van 2,5 mg die progressief kan worden verhoogd tot 5 mg na één maand, en vervolgens tot 10 mg indien nodig afhankelijk van de nierfunctie (zie tabel hieronder).

- Symptomatisch hartfalen

Het is aanbevolen dat Coversyl arg 5 mg, dat meestal gecombineerd wordt met een niet-kaliumsparend diureticum en/of digoxine en/of een bètablokker, toegediend wordt onder strikt medisch toezicht in een aanbevolen startdosis van 2,5 mg, die 's morgens wordt ingenomen. Deze dosis mag na twee weken worden verhoogd tot 5 mg één maal per dag indien dit verdragen wordt. De dosisaanpassing moet gebaseerd zijn op de klinische respons van de individuele patiënt.

Bij ernstig hartfalen en bij andere patiënten die worden aangezien als patiënten met een hoog risico (patiënten met een verstoorde nierfunctie en een neiging tot elektrolytenstoornissen, patiënten die gelijktijdig behandeld worden met diuretica en/of vasodilaterende middelen), dient de behandeling opgestart te worden onder nauwgezet toezicht (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten met een hoog risico op symptomatische hypotensie, bijv. patiënten met zoutdepletie met of zonder hyponatriëmie, patiënten met hypovolemie of patiënten die krachtige diuretica kregen, dienen deze aandoeningen gecorrigeerd te worden, indien mogelijk, voor de behandeling met Coversyl arg 5 mg. De bloeddruk, de nierfunctie, en de serumkaliumconcentratie dienen strikt gecontroleerd te worden, zowel voor als tijdens de behandeling met Coversyl arg 5 mg (zie rubriek 4.4).

- Stabiel coronair vaatlijden

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

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

Speciale populatie:

Patiënten met nierinsufficiëntie:

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

Tabel 1: dosisaanpassing bij nierinsufficiëntie

Creatinineklaring (ml/min)	Aanbevolen dosis
$Cl_{CR} \geq 60$	5 mg per dag
$30 < Cl_{CR} < 60$	2,5 mg per dag
$15 < Cl_{CR} < 30$	2,5 mg om de dag
Patiënten onder hemodialyse *	
$Cl_{CR} < 15$	2,5 mg op de dag van de dialyse

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

Bij patiënten onder hemodialyse, dient de dosis ingenomen te worden na de dialyse.

Patiënten met leverinsufficiëntie:

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

Pediatrische patiënten:

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

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Men wordt geadviseerd Coversyl arg 5 mg eenmaal daags in de ochtend vóór een maaltijd in te nemen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor een andere ACE-remmer;
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem geassocieerd met een eerdere behandeling met een ACE-remmer;
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem;
- Tweede en derde zwangerschapstrimester (zie rubrieken 4.4 en 4.6);
- Het gelijktijdig gebruik van Coversyl arg met aliskiren-bevattende geneesmiddelen bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Stabiel coronair vaatlijden:

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

Hypotensie:

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

ischemische hart- of cerebrovasculaire ziekte waarbij een overmatige bloeddrukdaling aanleiding zou kunnen geven tot een myocardinfarct of een cerebrovasculair accident.

Indien hypotensie optreedt, dient de patiënt in rugligging gelegd te worden en, indien nodig, dient een intraveneus infuus van een natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9 %) aangelegd te worden. Een voorbijgaande hypotensieve respons is geen contra-indicatie voor verdere doses, die gewoonlijk zonder enig probleem kunnen worden toegediend wanneer de bloeddruk gestegen is na volume-expansie.

Bij sommige patiënten met congestief hartfalen die een normale of lage bloeddruk hebben, kan er een bijkomende verlaging van de systemische bloeddruk optreden met Coversyl arg 5 mg. Dit effect is verwacht en is gewoonlijk geen reden om de behandeling stop te zetten. Als de hypotensie symptomatisch wordt, kan er een dosisverlaging of een stopzetting van behandeling met Coversyl arg 5 mg nodig zijn.

Aorta- en mitralisklepstenose / hypertrofische cardiomyopathie:

Zoals bij andere ACE-remmers, dient Coversyl arg 5 mg met voorzorg toegediend te worden bij patiënten met mitralisklepstenose en obstructie in de outflow van het linkerventrikel zoals aortastenose of hypertrofische cardiomyopathie.

Nierinsufficiëntie:

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

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

Bij sommige patiënten met bilaterale stenose van de renale arterie of stenose van de renale arterie naar één enkele nier, die behandeld werden met ACE-remmers, werden er stijgingen in de bloed ureumspiegels en serum creatininespiegels waargenomen, die gewoonlijk reversibel zijn na stopzetting van de behandeling. Dit is vooral waarschijnlijk bij patiënten met nierinsufficiëntie. Als er ook renovasculaire hypertensie is, is er een verhoogd risico op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie. Bij deze patiënten, dient de behandeling gestart te worden onder strikt medisch toezicht met lage doses en een zorgvuldige dosistitratie. Aangezien een behandeling met diuretica een bevorderende factor kan zijn voor eerder vermeld risico, dienen ze stopgezet te worden en dient de nierfunctie gecontroleerd te worden tijdens de eerste weken van de behandeling met Coversyl arg 5 mg.

Sommige hypertensieve patiënten zonder vooraf bestaand renovasculair lijden ontwikkelden stijgingen in de bloed ureumspiegels en serum creatininespiegels, die gewoonlijk ondergeschikt en voorbijgaand zijn, vooral als Coversyl arg 5 mg werd toegediend samen met een diureticum. Dit is meer waarschijnlijk bij patiënten met vooraf bestaande nierstoornissen. Er kan een dosisverlaging en/of een stopzetting van het diureticum en/of van Coversyl arg 5 mg nodig zijn.

Patiënten onder hemodialyse:

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

Niertransplantatie:

Er is geen ervaring met de toediening van Coversyl arg 5 mg bij patiënten met een recente niertransplantatie.

Overgevoeligheid/Angio-oedeem:

Angio-oedeem van het gelaat, de ledematen, de lippen, de slijmvliezen, de tong, de glottis en/of de larynx werden zelden gerapporteerd bij patiënten behandeld met ACE-remmers, inclusief Coversyl arg 5 mg (zie rubriek 4.8). Dit effect kan optreden gedurende de hele behandeling. In dergelijke gevallen dient Coversyl arg 5 mg onmiddellijk te worden stopgezet en dient er een gepaste monitoring opgestart en voortgezet te worden tot de symptomen volledig verdwenen zijn. In gevallen waarbij de zwelling beperkt was tot het gelaat en de lippen, verdween de aandoening meestal zonder behandeling, hoewel antihistaminica nuttig waren om de symptomen te verlichten.

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

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

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

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

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

Anafylactoïde reacties tijdens desensibilisatie:

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

Leverinsufficiëntie:

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

Neutropenie/Agranulocytose/Trombocytopenie/Anemie:

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

Ras:

ACE-remmers veroorzaken een hoger percentage angio-oedeem bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten.

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

Hoest:

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

Chirurgie/anesthesie:

Bij patiënten die een zware chirurgische ingreep ondergaan of tijdens anesthesie met middelen die aanleiding geven tot hypotensie, kan Coversyl arg 5 mg de vorming van angiotensine II blokkeren, secundair aan de compensatoire afgifte van renine. De behandeling dient één dag voor chirurgie te worden stopgezet. Als er hypotensie optreedt en als men meent dat ze te wijten is aan dit mechanisme, kan ze gecorrigeerd worden door volume-expansie.

Hyperkaliëmie:

Bij sommige patiënten die met ACE-remmers behandeld werden, inclusief perindopril, is een verhoogd serumkalium waargenomen. Risicofactoren voor op het krijgen van hyperkaliëmie zijn o.a. verslechtering van de nierfunctie, leeftijd (> 70 jaar), diabetes mellitus, tussentijdse events, met name dehydratatie, acute cardiale decompensatie, metabolische acidose en gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica (bijv. spironolactone, eplerenone, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumhoudende zoutvervangers, of patiënten die andere medicijnen gebruiken die in verband worden gebracht met een verhoogd serumkalium (bijv. heparine). Het gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica of kaliumhoudende zoutvervangers kan leiden tot een significante verhoging van het serumkaliumspiegel met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Hyperkaliëmie kan ernstige, soms dodelijke arritmie veroorzaken. Als gelijktijdig gebruik van bovengenoemde geneesmiddelen noodzakelijk wordt geacht moet er voorzichtigheid geboden worden en regelmatige controle van de serumkaliumspiegel plaatsvinden (zie rubriek 4.5).

Diabetici:

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

Lithium:

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

Kaliumsparende geneesmiddelen, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutsubstituenten:

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

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

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

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

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

Zwangerschap:

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

Hulpstoffen:

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Geneesmiddelen die hyperkaliëmie induceren:

Sommige geneesmiddelen of therapeutische klassen kunnen het optreden van hyperkaliëmie verhogen: aliskiren, kaliumzout, kaliumsparende diuretica, ACE-remmers, angiotensine II receptorantagonisten, NSAID's, heparinen, immunosuppressiva zoals ciclosporine of tacrolimus, trimethoprim. De combinatie van deze geneesmiddelen verhoogt het risico op hyperkaliëmie.

Gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3):

Aliskiren:

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

Gelijktijdig gebruik afgeraden (zie rubriek 4.4):

Aliskiren:

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

Gelijktijdige behandeling met ACE-remmer en angiotensine-receptorblokker:

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

Estramustine:

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

Kaliumsparende diuretica (bijv. triamteren, amiloride) en kaliumzout:

Hyperkaliëmie (mogelijk letaal), met name samen met nierfunctiestoornis (additieve hyperkaliëmische effecten).

De combinatie van perindopril met de bovengenoemde geneesmiddelen wordt afgeraden (zie rubriek 4.4). Wanneer gelijktijdig gebruik desondanks is geïndiceerd, dient men voorzichtig te zijn met het gebruik ervan en dient het serumkalium regelmatig te worden gecontroleerd. Voor gebruik van spironolacton bij hartfalen, zie hieronder.

Lithium:

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

Gelijktijdig gebruik waarbij speciale zorg nodig is:

Antidiabetica (insulinen, orale hypoglycaemica):

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

Baclofen:

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

Niet-kaliumsparende diuretica:

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

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

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

In alle gevallen moet de nierfunctie (creatininespiegels) worden gecontroleerd tijdens de eerste paar weken van behandeling met ACE-remmers.

Kaliumsparende diuretica (eplerenon, spironolacton):

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

Bij de behandeling van hartfalen klasse II-IV (NYHA) met een ejectiefractie <40 % en eerdere behandeling met ACE-remmers en lusdiuretica, is er risico op hyperkaliëmie, mogelijk letaal, met name als er geen aandacht wordt geschonken aan de voorschrijfaanbevelingen voor deze combinatie.

Controleer, alvorens aan te vangen met de combinatie, op de afwezigheid van hyperkaliëmie en nierfunctiestoornis.

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

Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) inclusief aspirine \geq 3 g/dag:

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

Gelijktijdig gebruik waarbij enige voorzichtigheid geboden is:

Antihypertensiva en vasodilatoren:

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

Gliptinen (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine):

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

Tricyclische antidepressiva/antipsychotica/anesthetica:

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

Sympathomimetica:

Sympathomimetica kunnen de antihypertensieve effecten van ACE-remmers verminderen.

Goud:

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

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

Blootstelling aan een ACE-remmer behandeling tijdens de tweede en derde trimesters veroorzaakt foetotoxiciteit bij de mens (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, vertraging van de verbening van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) (zie rubriek 5.3). Indien de

moeder vanaf het tweede trimester van de zwangerschap is blootgesteld aan ACE-remmers wordt aanbevolen de nierfunctie en de schedel te controleren door middel van een echografie. Kinderen wiens moeders ACE-remmers hebben genomen moeten nauwkeurig onderzocht worden op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik Coversyl arg 5 mg tijdens het geven van borstvoeding, wordt Coversyl arg 5 mg niet aanbevolen en verdienen alternatieve behandelingen met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens borstvoeding de voorkeur, met name wanneer het gaat om het voeden van pasgeborenen of vroeggeborenen.

Vruchtbaarheid

Er was geen effect op de reproductieve prestatie of vruchtbaarheid.

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

Coversyl arg 5 mg heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij sommige patiënten kunnen zich echter reacties in verband met een bloeddrukdaling voordoen, vooral bij het begin van de behandeling of in combinatie met een ander antihypertensivum.

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

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van perindopril komt overeen met het veiligheidsprofiel van ACE-remmers: De meest frequente bijwerkingen die werden gerapporteerd in klinische trials en die werden waargenomen bij perindopril zijn: duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie, vertigo, gezichtsstoornissen, tinnitus, hypotensie, hoesten, dyspneu, buikpijn, constipatie, diarree, dysgeusie, dyspepsie, misselijkheid, braken, pruritus, huiduitslag, spierkrampen en asthenie.

b. Getabelleerde lijst van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden waargenomen tijdens klinische trials en/of post-marketing gebruik met perindopril en zijn geklasseerd volgens de volgende frequentie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Eosinofilie	Soms*
	Agranulocytose of pancytopenie	Zeer zelden
	Verminderd 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
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypoglykemie (zie rubrieken 4.4 en 4.5).	Soms*
	Hyperkaliëmie, reversibel na het stoppen (zie rubriek 4.4)	Soms*

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie
	Hyponatriëmie	Soms*
Psychische stoornissen	Stemmingswisselingen	Soms
	Slaapstoornis	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid	Vaak
	Hoofdpijn	Vaak
	Paresthesie	Vaak
	Vertigo	Vaak
	Somnolentie	Soms*
	Syncope	Soms*
	Verwardheid	Zeer zelden
Oogaandoeningen	Gezichtsstoornissen	Vaak
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Tinnitus	Vaak
Hartaandoeningen	Palpitaties	Soms*
	Tachycardie	Soms*
	Angina pectoris (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden
	Aritmie	Zeer zelden
	Myocardinfarct, mogelijk secundair aan excessieve hypotensie bij patiënten met een hoog risico (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden
Bloedvataandoeningen	Hypotensie (en aan hypotensie gerelateerde effecten)	Vaak
	Vasculitis	Soms*
	Beroerte, mogelijk secundair aan excessieve hypotensie bij patiënten met een hoog risico (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoesten	Vaak
	Dyspneu	Vaak
	Bronchospasmen	Soms
	Eosinofiele pneumonie	Zeer zelden
	Rinitis	Zeer zelden
Maagdarmsstelselaandoeningen	Buikpijn	Vaak
	Constipatie	Vaak
	Diarree	Vaak
	Dysgeusie	Vaak
	Dyspepsie	Vaak
	Misselijkheid	Vaak
	Braken	Vaak

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie
	Droge mond	Soms
	Pancreatitis	Zeer zelden
Lever- en galaandoeningen	Cytolitische of cholestatische hepatitis (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus	Vaak
	Huiduitslag	Vaak
	Urticaria (zie rubriek 4.4)	Soms
	Angio-oedeem van het gezicht, de extremiteiten, lippen, slijmvliezen, tong, glottis en/of larynx (zie rubriek 4.4)	Soms
	Fotosensibiliteitsreacties	Soms*
	Pemfigoïd	Soms*
	Hyperhydrose	Soms
	Erythema multiforme	Zeer zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Spierkrampen	Vaak
	Artralgie	Soms*
	Myalgie	Soms*
Nier- en urinewegaandoeningen	Nierinsufficiëntie	Soms
	Acuut nierfalen	Zeer zelden
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Erectiele disfunctie	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie	Vaak
	Pijn op de borst	Soms*
	Malaise	Soms*
	Perifeer oedeem	Soms*
	Pyrexie	Soms*
Onderzoeken	Verhoging in bloedureum	Soms*
	Verhoging in bloedcreatinine	Soms*
	Verhoging in bloedbilirubine	Zelden
	Verhoging in leverenzym	Zelden
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Vallen	Soms*

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

Klinische trials:

Tijdens de gerandomiseerde periode van het EUROPA-onderzoek werden alleen ernstige bijwerkingen verzameld. Weinig patiënten ondervonden ernstige bijwerkingen: 16 (0,3 %) van de 6122 patiënten op perindopril en 12 (0,2 %) van de 6107 patiënten op placebo. Bij met perindopril behandelde patiënten werd hypotensie opgemerkt bij 6 patiënten, angio-oedeem bij 3 patiënten en plotselinge hartstilstand

bij 1 patiënt. Er hebben zich meer patiënten teruggetrokken voor hoesten, hypotensie of andere intolerantie voor perindopril dan voor placebo, respectievelijk 6,0 % (n=366) en 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 Nederlands bijwerkingen centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ACE-remmers, normaal, ATC-code: C09A A04

Werkingsmechanisme

Perindopril remt het enzym dat angiotensine I omzet in angiotensine II (Angiotensine Converterend Enzym - ACE). Het converterend enzym, of kinase, is een exopeptidase dat angiotensine I omzet in het vaatvernauwende angiotensine II, en dat het vaatverwijdende bradykinine afbreekt tot een inactief heptapeptide. Remming van het ACE leidt tot een afname van de plasmaspiegels van angiotensine II, wat leidt tot een verhoging van de renineactiviteit in het plasma (door remming van de negatieve feedback van de reninesecretie) en tot een verminderde secretie van aldosteron. Aangezien ACE bradykinine inactiveert, leidt de inhibitie van ACE ook tot een verhoogde activiteit van de circulerende en lokale kallikreïne-kinine systemen (en daarom ook tot de activering van het prostaglandine systeem). Het is mogelijk dat dit mechanisme bijdraagt tot de bloeddrukverlagende werking van de ACE-remmers en ten dele verantwoordelijk is voor sommige van hun bijwerkingen (bijv. hoest).

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Hypertensie:

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

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

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

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

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

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

Perindopril vermindert de hypertrofie van het linkerventrikel.

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

Een bijkomende behandeling met een thiazide diureticum induceert een synergie van het additief type. De combinatie van een ACE-remmer en een thiazide vermindert ook het risico op hypokaliëmie geïnduceerd door de behandeling met het diureticum.

Hartfalen:

Perindopril vermindert de cardiale druk door een afname van de pre- en after-load.

Studies bij patiënten met hartfalen toonden:

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

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

Patiënten met stabiel coronair vaatlijden:

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

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

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

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

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

Pediatrische patiënten

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

In een open, niet-vergelijkende klinische studie bij 62 kinderen van 2 tot 15 jaar met hypertensie en met een glomerulaire filtratiesnelheid >30 ml/min/1,73 m², kregen de patiënten perindopril met een gemiddelde dosering van 0,07 mg/kg. De dosis was individueel aangepast aan het profiel van de patiënt en de respons van de bloeddruk tot een maximale dosis van 0,135 mg/kg/dag.

Er waren 59 patiënten die de periode van drie maanden voltooiden, 36 patiënten voltooiden de verlengde periode van het onderzoek, dat wil zeggen ze werden ten minste 24 maanden gevolgd (gemiddelde studieduur: 44 maanden).

De systolische en diastolische bloeddruk bleef stabiel ten opzichte van de opname tot de laatste beoordeling bij patiënten die eerder met andere antihypertensiva behandeld waren en was verminderd bij naïeve patiënten.

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

De veiligheid was overeenkomend met het bekende veiligheidsprofiel van perindopril.

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) in klinische studies:

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

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

In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie.

Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

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

Omdat inname van voedsel omzetting naar perindopriilaat vermindert en daarmee de biologische beschikbaarheid, dient perindopril arginine eenmaal daags oraal te worden toegediend in een enkele dosering 's morgens voor de maaltijd.

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

Distributie

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

Eliminatie

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

Speciale populaties

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

Dialyseklaring van perindoprialaat is gelijk aan 70 ml/min.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tablet:

Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat
Maltodextrine
Hydrofoob colloïdaal siliciumdioxide
Natrium zetmeel glycolaat (type A)

Filmomhulsel:

Glycerol
Hypromellose
Koper chlorofylline
Macrogol 6000
Magnesiumstearaat
Titanium dioxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De container zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte polypropyleen tablettencontainer voorzien van een polyethyleen stromingsverlager en een witte opake stop met een droogmiddelgel.

Doos van 5, 10, 14, 20, 30, 50, 60 (60 of 2 containers van 30), 90 (90 of 3 containers van 30), 100 (100 of 2 containers van 50), 120 (120 of 4 containers van 30) of 500 tabletten (500 of 10 containers van 50).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex - Frankrijk

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

RVG 31958

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

Datum van eerste verlening van de vergunning 15 september 2005

Datum van laatste hernieuwing 25 november 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.2 t/m 4.5 en 5.1: 23 februari 2015