Coversyl

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Coversyl 5 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Perindopril Arginine.
Eén filmomhulde tablet bevat 3,395 mg perindopril overeenkomend met 5 mg van 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 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 ochtends.

Patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteron systeem (in het bijzonder renovasculaire hypertensie, zout- en/of volumedepletie, hartdecompensatie 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; dit is meer waarschijnlijk bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met diuretica. Aangezien deze patiënten een volume- en/of zoutdepletie kunnen vertonen is het aanbevolen voorzichtig te zijn.

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

Bij hypertensiepatiënten waarbij de diuretica niet kunnen worden stopgezet, dient de behandeling met Coversyl 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 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, dat meestal geassocieerd 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, ingenomen 's ochtends. Deze dosis kan na 2 weken worden verhoogd tot 5 mg eenmaal daags als 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 aanzien 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, bv. patiënten met zoutdepletie met of zonder hyponatriëmie, patiënten met hypovolemie of patiënten die krachtige dosis diuretica kregen, dienen deze aandoeningen gecorrigeerd te worden, indien mogelijk, voor de behandeling met Coversyl. De bloeddruk, de nierfunctie, en de serumkaliumconcentratie dienen strikt gecontroleerd te worden, zowel voor als tijdens de behandeling met Coversyl (zie rubriek 4.4).

Stabiel coronair vaatlijden
Coversyl 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 verminderde nierfunctie
De dosering bij patiënten met verminderde nierfunctie moet gebaseerd zijn op de creatinineklaring zoals aangeduid in tabel 1 hieronder:

Tabel 1: dosisaanpassing bij verminderde nierfunctie

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 perindoprilaat bij dialyse bedraagt 70 ml/min.
Bij patiënten onder hemodialyse, dient de dosis ingenomen te worden na de dialyse.

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

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van perindopril bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0 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.
Het is aanbevolen om Coversyl 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 (zie rubriek 4.4);
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem;
- Tweede en derde zwangerschapstrimester (zie rubrieken 4.4 en 4.6);
- Het gelijktijdig gebruik van Coversyl met aliskiren-bevattende geneesmiddelen bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (zie rubrieken 4.5 en 5.1);
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan therapie. Coversyl mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubrieken 4.4 en 4.5);
- Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken (zie rubriek 4.5);
- Aanzienlijke bilaterale arteria renalis stenose of stenose van de arterie naar één enkele functionerende nier (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Stabiel coronair vaatlijden
Als zich in de eerste maand van de behandeling met perindopril een episode van instabiele angina pectoris (al dan niet ernstig) voordoet, dient een zorgvuldige inschatting van 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 hypovolemie 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 er symptomatische hypotensie waargenomen. Dit zal 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 natriumchlorideoplossing 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. 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 nodig zijn.

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

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

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

Bij sommige patiënten met bilaterale arteria renalis stenose of stenose van de arterie naar één enkele functionerende nier, die behandeld werden met ACE-remmers, werden er stijgingen in de bloed ureumspiegels en serum creatininespiegels waargenomen, die gewoonlijk reversibel zijn na stopzetting van de behandeling. Dit is vooral waarschijnlijk bij patiënten met renale insufficiëntie. Als er ook renovasculaire hypertensie bestaat, is er een verhoogd risico op ernstige hypotensie en renale insufficiëntie. 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.

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 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 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 bij patiënten met een recente niertransplantatie.

Renovasculaire hypertensie
Er is een verhoogd risico van hypotensie en renale insufficiëntie wanneer patiënten met bilaterale arteria renalis stenose of stenose van de arterie naar één enkele functionerende nier worden behandeld met ACE-remmers (zie rubriek 4.3). Behandeling met diuretica kan een bijdragende factor zijn. Er kan verlies van de nierfunctie optreden met slechts kleine veranderingen in het serumcreatinine, zelfs bij patiënten met unilaterale arteria renalis stenose.

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

In dergelijke gevallen dient Coversyl 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 werd zelden gerapporteerd bij patiënten behandeld met ACE-remmers. Die patiënten vertoonden buikpijn (met of zonder nausea of braken); in sommige gevallen was er geen vroeger faciaal angio-oedeem en was het C-1-esterasegehalte normaal. Het angio-oedeem werd gediagnosticeerd door procedures zoals een CT-scan of echografie van het abdomen of bij chirurgie en de symptomen verdwenen na stopzetting van de ACE-remmer. Intestinaal angio-oedeem behoort tot de differentiaaldiagnose van patiënten op ACE-remmers die buikpijn hebben.

De combinatie van perindopril met sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd wegens het verhoogde risico van angio-oedeem (zie rubriek 4.3). Behandeling met sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na het innemen van de laatste dosis perindopril worden gestart. Als de behandeling met sacubitril/valsartan wordt gestopt, mag er niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan met de behandeling met perindopril worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.5).
Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met NEP-remmers (bijv. racecadotril), mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en gliptinen (bijv. linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) kan leiden tot een verhoogd risico op angio-oedeem (bijv. zwelling van de luchtwegen of tong, met of zonder ademhalingsstoornis) (zie rubriek 4.5). Voorzorg is geboden bij het starten van racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en gliptinen (bijv. linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) bij een patiënt die al een ACE-remmer gebruikt.

Anafylactoïde reacties tijdens LDL (low-density lipoproteins)-aferese
In zeldzame gevallen, vertoonden patiënten die ACE-remmers kregen tijdens LDL (low-density lipoproteins)-aferese met dextraansulfaat, levensbedreigende anafylactoïde reacties. Deze reacties werden vermeden door de behandeling met ACE-remmers tijdelijk stop te zetten voor elke aferese.

Anafylactoïde reacties tijdens desensibilisatie
Patiënten die behandeld werden met ACE-remmers tijdens een desensibilisatiebehandeling (bv. hymenoptera gif) 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.

Leverfalen
In zeldzame gevallen werden ACE-remmers geassocieerd met een syndroom dat begint met cholestatische geelzucht en dat evolueert tot fulminante levernecrose en (soms) tot overlijden. Het mechanisme van dit syndroom is nog niet begrepen. Patiënten onder behandeling van ACE-remmers die geelzucht of een uitgesproken stijging van de leverenzymen ontwikkelen, moeten de behandeling met de ACE-remmer stopzetten en een aangepaste medische follow-up 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 vasculaire collageenziekten, 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 (bv. 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 de vorming van angiotensine II blokkeren, secundair aan de compensatoire afgifte van renine. De behandeling dient één dag voor een chirurgie te worden stopgezet. Als er hypotensie optreedt en als men meent dat ze te wijten is aan dit mechanisme, kan ze gecorrigeerd worden door volume-expansie.

Hyperkaliëmie
Er werden stijgingen in de serumspiegel van kalium waargenomen bij sommige patiënten behandeld met ACE-remmers, inclusief perindopril; ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken omdat ze de afgifte van aldosteron remmen. Het effect is doorgaans niet significant bij patiënten met een normale nierfunctie. Risicofactoren van ontwikkeling van hyperkaliëmie zijn nierinsufficiëntie, verslechtering van de nierfunctie, hoge leeftijd (> 70 jaar), diabetes mellitus, intercurrente evenementen, vooral uitdroging, acute hartdecompensatie, metabole acidose en patiënten die gelijktijdig kaliumsparende diuretica (bv. spironolacton, eplerenon, triamtereen of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutsubstituenten gebruiken of patiënten die andere geneesmiddelen innemen die gepaard gaan met een stijging van de serumkaliumconcentratie (bv. heparine, cotrimoxazol, ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol) en met name aldosteron-antagonisten of angiotensinereceptorblokkers. Het gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica of kaliumbevattende zoutsubstituenten, vooral bij patiënten met een verminderde nierfunctie kan leiden tot een significante stijging van het serumkalium. Hyperkaliëmie kan ernstige, soms fatale ritmestoornissen veroorzaken. Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers dienen voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten die ACE-remmers gebruiken, en de serumkaliumspiegel en nierfunctie dienen gecontroleerd te worden. Als gelijktijdig gebruik van eerder genoemde middelen noodzakelijk lijkt, moeten ze toch met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt en is er een regelmatige monitoring van de serumkaliumconcentraties aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Diabetici
Bij diabetici die behandeld worden met orale antidiabetica of insuline, dient de 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.

Primair aldosteronisme:
Patiënten met primair hyperaldosteronisme zullen in het algemeen niet reageren op antihypertensiva die werken door remming van het renine-angiotensinesysteem. Daarom wordt het gebruik van dit product niet aanbevolen.

Zwangerschap
ACE-remmers mogen niet tijdens een zwangerschap worden gestart. Tenzij de verdere inname van ACE-remmers als noodzakelijk wordt beschouwd, moeten patiënten die een zwangerschap plannen overschakelen op alternatieve antihypertensieve behandelingen die een bewezen veiligheidsprofiel tijdens de zwangerschap hebben. Wanneer een zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk worden gestopt en, indien mogelijk, moet een alternatieve behandeling worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Hulpstoffen
Vanwege de aanwezigheid van lactose, mogen patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose intolerantie, van glucose-galactose malabsorptie of een totale lactasedeficiëntie, dit medicijn niet innemen.

Natriumgehalte
Coversyl bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-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 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 eerder dan 36 uur na het innemen van de laatste dosis perindopril worden gestart. Perindopril-therapie mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.4).

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

Geneesmiddelen die hyperkaliëmie induceren
Hoewel de serumkaliumspiegel doorgaans binnen normale grenswaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met Coversyl 5 mg behandeld worden. Sommige geneesmiddelen of therapeutische klassen kunnen het optreden van hyperkaliëmie verhogen: aliskiren, kaliumzout, kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamtereen of amiloride), ACE-remmers, angiotensine II receptorantagonisten, NSAIDs, heparinen, immunosuppressiva zoals ciclosporine of tacrolimus, trimethoprim en cotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), aangezien bekend is dat trimethoprim werkt als een kaliumsparend diureticum zoals amiloride. De combinatie van deze geneesmiddelen verhoogt het risico op hyperkaliëmie. Daarom wordt de combinatie van Coversyl 5mg en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Indien gelijktijdig gebruik aangewezen is, moeten ze met voorzorg en frequente controle van de serumkaliumspiegel gebruikt worden.

Gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)
Aliskiren
Bij patiënten met diabetes of verminderde nierfunctie risico op hyperkaliëmie, verslechtering van de nierfunctie en toename van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

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

Afgeraden gelijktijdig gebruik (zie rubriek 4.4)
Aliskiren
Bij andere patiënten dan patiënten met diabetes of verminderde nierfunctie, risico op hyperkaliëmie, verslechtering van de nierfunctie en toename van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

Gelijktijdige behandeling met ACE-remmer en angiotensine-receptorblokker
In de literatuur is gerapporteerd dat bij patiënten met vastgestelde atherosclerotische ziekte, hartfalen, of bij diabetes met eindorgaanbeschadiging, gelijktijdige behandeling met ACE-remmer en angiotensine-receptorblokker in verband is gebracht met een hogere frequentie van hypotensie, syncope, hyperkaliëmie en verslechtering van de nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel renine-angiotensine-aldosteronsysteemagens. Dubbele blokkade (bv. 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. triamtereen, amiloride…), kalium (zouten)
Hyperkaliëmie (mogelijk letaal), met name samen met verminderde nierfunctie (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 regelmatig te worden gecontroleerd op serumkalium. Voor gebruik van spironolacton bij hartfalen, zie hieronder.

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

Gelijktijdig gebruik waarvoor speciale zorg nodig is

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

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

Niet-kaliumsparende diuretica
Patiënten op diuretica 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, door het volume of de zoutopname te verhogen voorafgaand aan het starten 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 tot 50 mg per dag en ACE-remmers in lage doses.

Bij de behandeling van hartfalen klasse II-IV (NYHA) met een ejectiefractie < 40 % en eerder behandeld met ACE-remmers en lusdiuretica, risico van hyperkaliëmie, mogelijk letaal, met name in geval van geen aandacht schenken aan de voorschrijfaanbevelingen voor deze combinatie.

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

In de eerste maand van de behandeling wordt aanbevolen eens per week aan het begin en daarna maandelijks nauwlettend de kaliëmie en creatinemie te monitoren.

Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs) inclusief acetylsalicylzuur ≥ 3 g/dag
Wanneer ACE-inhibitoren gelijktijdig toegediend worden met niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (bv. acetylsalicylzuur aan anti-inflammatoire dosis, COX-2 inhibitoren en niet-selectieve NSAIDs), kan het antihypertensieve effect verzwakken. Gelijktijdig gebruik van ACE-inhibitoren en NSAIDs kan leiden tot een verhoogd risico op de aantasting van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen, en een stijging van het kaliumserum, vooral bij patiënten met een reeds verzwakte nierfunctie. De associatie moet voorzichtig toegediend worden, vooral bij ouderen. De patiënten moeten voldoende gehydrateerd worden en er moet belang gehecht worden aan de monitoring van de nierfunctie na het opstarten van de concomitante behandeling, en op regelmatige basis nadien.

Gelijktijdig gebruik waarmee men wat voorzichtig moet zijn

Antihypertensiva en vasodilatatoren
Gelijktijdig gebruik van deze middelen kan de hypotensieve effecten van perindopril versterken. Het gelijktijdige gebruik met nitroglycerine of andere nitraten, of andere vasodilatatoren, kan de bloeddruk nog meer verlagen.

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 zoals flushing van het gelaat, nausea, braken en hypotensie) werden zelden gerapporteerd bij patiënten behandeld met injecteerbaar goud (natriumaurothiomalaat) en een gelijktijdig behandeling met ACE-remmers inclusief perindopril.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Epidemiologisch bewijs in verband met het risico op teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap is niet conclusief; een lichte risicotoename kan echter niet worden uitgesloten. Tenzij het essentieel wordt geacht om de behandeling met ACE-remmers voort te zetten moeten patiënten die een zwangerschap plannen overschakelen op alternatieve antihypertensieve behandelingen die een bewezen veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap hebben. Wanneer een zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk worden stopgezet en, indien raadzaam, moet een alternatieve behandeling worden gestart.

Blootstelling aan ACE-remmers tijdens het tweede en derde trimester blijkt foetotoxiciteit bij de mens te veroorzaken (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 met ultrageluid te controleren.
Baby's wiens moeders ACE-remmers hebben genomen moeten nauwlettend op hypotensie worden gecontroleerd (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding
Gezien er geen informatie beschikbaar is betreffende het gebruik van Coversyl tijdens de borstvoeding, is Coversyl niet aanbevolen en zijn alternatieve behandelingen met een beter aangetoond veiligheidsprofiel tijdens de borstvoeding te verkiezen, in het bijzonder tijdens het zogen van een pasgeboren of vroegtijdig geboren zuigeling.

Vruchtbaarheid
Er was geen effect op de reproductieve prestatie of vruchtbaarheid.

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

Coversyl heeft niet direct invloed op de rijvaardigheid en het besturen van machines, maar individuele reacties gerelateerd aan een lage bloeddruk kunnen bij sommige patiënten voorkomen met name in het begin van de behandeling of in combinatie met een andere bloeddrukverlager. Dientengevolge kan de rijvaardigheid of het vermogen om een machine te besturen verminderd zijn.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van perindopril komt overeen met het veiligheidsprofiel van ACE-remmers.
De 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 onderzoeken en/of post-marketing gebruik met perindopril en zijn geklasseerd volgens de volgende frequentie:
Zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1000, <1/100); zelden (≥1/10000, <1/1000); zeer zelden (<1/10000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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
Endocriene aandoeningen	Syndroom van inadequate secretie van antiduretisch hormoon (SIADH)	Zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypoglycemie (zie rubrieken 4.4 en 4.5)	Soms*
	Hyperkaliëmie, reversibel na het stoppen (zie rubriek 4.4)	Soms*
	Hyponatriëmie	Soms*
Psychische stoornissen	Depressie	Soms*
	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*
	Overmatig blozen	Zelden*
	Beroerte, mogelijk secundair aan excessieve hypotensie bij patiënten met een hoog risico (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden
	Raynaud-fenomeen	Niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoesten	Vaak
	Dyspneu	Vaak
	Bronchospasmen	Soms
	Eosinofiele pneumonie	Zeer zelden
	Rhinitis	Zeer zelden
Maagdarmstelselaandoeningen	Buikpijn	Vaak
	Constipatie	Vaak
	Diarree	Vaak
	Dysgeusie	Vaak
	Dyspepsie	Vaak
	Misselijkheid	Vaak
	Braken	Vaak
	Droge mond	Soms
	Pancreatitis	Zeer zelden
Lever- en galaandoeningen	Hetzij 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
	Verergering van psoriasis	Zelden*

	Erythema multiforme	Zeer zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierkrampen	Vaak
	Artralgie	Soms*
	Myalgie	Soms*
Nier- en urinewegaandoeningen	Nierinsufficiëntie	Soms
	Acuut nierfalen	Zelden
	Anurie/oligurie	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 onderzoeken
Tijdens de gerandomiseerde periode van de EUROPA studie, werden uitsluitend ernstige bijwerkingen verzameld. Weinig patiënten kregen te maken met ernstige bijwerkingen: 16 (0,3%) van de 6122 perindopril patiënten en 12 (0,2%) van de 6107 placebo patiënten. Bij 6 met perindopril behandelde patiënten werd hypotensie waargenomen, angio-oedeem bij 3 patiënten en plotselinge hartstilstand bij 1 patiënt. Meer patiënten trokken zich terug vanwege hoesten, hypotensie of andere intolerantie bij perindopril dan bij placebo respectievelijk 6,0% (n=366) versus 2,1% (n=129).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website : www.eenbijwerkingmelden.be
E-mail : adr@fagg-afmps.be

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, palpitaties, bradycardie, duizeligheid, angst en hoest omvatten.

De aanbevolen behandeling van overdosering is een intraveneuze infusie 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 deels verantwoordelijk is voor sommige van hun bijwerkingen (bv. hoest).

Perindopril werkt via zijn actieve metaboliet, perindoprilaat. De andere metabolieten 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. Daardoor stijgt de perifere doorbloeding, zonder 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 additieve type. De combinatie van een ACE-remmer en een thiazide vermindert ook het risico op hypokaliëmie geïnduceerd door de behandeling met het diureticum.

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

Studies bij patiënten met hartfalen toonden:

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

In vergelijkende studies ging de eerste toediening van 2,5 mg perindopril arginine aan patiënten met licht tot matige 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, placebo gecontroleerd klinisch onderzoek dat 4 jaar heeft geduurd.

Twaalfduizendtweehonderdenachttien (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 werkzaamheidscriterium 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 in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld.
In een open, niet-vergelijkende klinische studie bij 62 kinderen van 2 tot 15 jaar met hypertensie en met een glomerulaire filtratiesnelheid > 30 ml/min/1,73 m2, kregen de patiënten perindopril met een gemiddelde dosis van 0,07 mg/kg. De dosis werd individueel aangepast op basis van het profiel van de patiënt en de respons van de bloeddruk tot een maximale dosis van 0,135 mg/kg/dag.
59 patiënten voltooiden de periode van drie maanden en 36 patiënten voltooiden de verlenging van de studie, wat wil zeggen dat ze ten minste 24 maanden gevolgd werden (gemiddelde studieduur: 44 maanden).
De systolische en diastolische bloeddruk bleven stabiel van de inclusie tot de laatste beoordeling bij patiënten die voordien met andere antihypertensiva behandeld waren en verminderden bij naïeve patiënten.
Meer dan 75% van de kinderen had een systolische en diastolische bloeddruk onder het 95e percentiel bij hun laatste beoordeling.
De veiligheid was aanvaardbaar en consistent met het gekende 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. Zevenentwintig procent van de toegediende dosis perindopril bereikt de bloedstroom als de actieve metaboliet perindoprilaat. Behalve het actieve perindoprilaat, ontstaan uit perindopril vijf metabolieten, alle inactief. De piekplasmaconcentratie van perindoprilaat wordt bereikt binnen 3 tot 4 uur.

Omdat inname van voedsel omzetting naar perindoprilaat vermindert en daarmee de biologische beschikbaarheid, dient perindopril arginine eenmaaldaags 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 perindoprilaat. De eiwitbinding van perindoprilaat aan plasmaproteïnen is 20%, hoofdzakelijk aan angiotensine omvormend enzym, maar is afhankelijk van de concentratie.

Eliminatie
Perindoprilaat 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 perindoprilaat is langzamer bij bejaarden, en ook bij patiënten met hartfalen of nierfalen. Aanpassing van de dosering bij nierinsufficiëntie is wenselijk afhankelijk van de graad van nierinsufficiëntie (creatinine-klaring).

Dialyseklaring van perindoprilaat is gelijk aan 70 ml/min.

De kinetica van perindopril wordt gewijzigd bij patiënten met cirrose: hepatische klaring van de moedermolecule wordt met de helft verminderd. De hoeveelheid gevormd perindoprilaat 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 omkeerbare 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 om te beschermen tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een witte polypropyleen container met een LDPE-flow reducer en een witte ondoorzichtige LDPE dop die een drooggel bevat.
Doos van 5, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60 (60 of 2 containers van 30), 84 (84 of 3 containers van 28), 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).

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Servier Benelux N.V.
Bergensesteenweg 1424
1070 Brussel
België

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

BE286124

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

21/08/2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuring: 03/2026