

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORM, STERKTEN VAN DE
GENEESMIDDELEN, TOEDIENINGSWEG, HOUDERS VAN DE VERGUNNINGEN VOOR
HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

Lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel	Fantasiennaam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg
Oostenrijk	Servier Austria GmbH	COVERSUM	2 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Oostenrijk	Servier Austria GmbH	COVERSUM	4 mg	Tabletten	Oraal gebruik
België	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	2 mg	Tabletten	Oraal gebruik
België	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	4 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Denemarken	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Denemarken	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Finland	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Finland	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Frankrijk	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Frankrijk	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Duitsland	Les Laboratoires Servier	COVERSUM COR	2 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Duitsland	Les Laboratoires Servier	COVERSUM	4 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Griekenland	Servier Hellas Pharmaceuticals S.A.	COVERSYL	2 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Griekenland	Servier Hellas Pharmaceuticals S.A.	COVERSYL	4 mg	Tabletten	Oraal gebruik
IJsland	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletten	Oraal gebruik
IJsland	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletten	Oraal gebruik

Lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel	Fantasiennaam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg
Ierland	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Ierland	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Italië	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Luxemburg	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	2 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Luxemburg	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	4 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Nederland	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Nederland	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Noorwegen	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Noorwegen	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Portugal	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas	COVERSYL	2 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Portugal	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas	COVERSYL	4 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Spanje	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Zweden	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Zweden	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletten	Oraal gebruik

BIJLAGE II

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN OPGESTELD DOOR HET EMEA

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

ALGEHELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN COVERSYL EN AANVERWANTE NAMEN (zie bijlage I)

Coversyl en aanverwante namen bevatten perindopril, een bekende krachtige angiotensineconversie-enzymremmer (ACE-I) die sinds 1988 in de handel is gebracht in Frankrijk als Coversyl 2 en 4 mg, in de gehele Europese Unie en wereldwijd in meer dan 10 landen, waaronder de Verenigde Staten en Japan. De huidige indicaties voor perindopril zijn de behandeling van *hypertensie* en van *symptomatisch hartfalen*.

Achtergrondinformatie over de type II-wijziging volgens de procedure voor wederzijdse erkenning

In het oorspronkelijke dossier voor de type II-wijziging, ingediend volgens de procedure voor wederzijdse erkenning (FR/H/246/01-02/001), claimde de aanvrager de volgende indicatie:

"Stabiele coronaire hartziekte: vermindering van het risico op cardiovasculaire stoornissen bij patiënten met een stabiele coronaire hartziekte".

Deze formulering was gebaseerd op een in de EUROPA-studie waargenomen significante relatieve risicoreductie (RRR) met 20% (95% CI [9,4; 28,6] $p=0,0003$) op het gecombineerde primaire eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct (MI) of hartstilstand met succesvolle reanimatie. Een gunstig effect van perindopril werd waargenomen voor alle individuele subcomponenten van het gecombineerde primaire eindpunt, hoewel alleen de risicoreductie bij "niet-fataal MI" statistisch significant was.

In het definitieve beoordelingsrapport (d.d. 14.02.2005) werd de door de rapporterende lidstaat voorgestelde indicatie beperkt tot **"Vermindering van het risico op recidief MI bij patiënten met een voorgeschiedenis van MI"**, aangezien de risicoreductie alleen was aangetoond voor de component "niet-fataal MI" van het primaire eindpunt, en het effect van perindopril alleen duidelijk was vastgesteld bij patiënten met een eerder MI. De aanvrager zond vervolgens op 23.02.2005 naar alle lidstaten een standpuntnota, waarin werd gesteld dat de door de rapporterende lidstaat voorgestelde indicatie niet aanvaardbaar was, en dat een ruimere, met de studiepopulatie overeenkomende indicatie moest worden goedgekeurd, namelijk:

"Stabiel coronair vaatlijden: vermindering van het risico op cardiale events bij patiënten met een myocardinfarct en/of revascularisatie in de voorgeschiedenis".

Deze indicatie werd goedgekeurd door verscheidene betrokken lidstaten. Aan het eind van de procedure voor wederzijdse erkenning waren de betrokken lidstaten het er niet over eens welke indicatieformulering de EUROPA-gegevens het beste weergaf. Op 17.03.2005 stelde Nederland het CHMP op de hoogte van een officiële verwijzing voor arbitrage. De volgende lijst van te behandelen kwesties werd in april 2005 door het CHMP vastgesteld:

- 1.- De aanvrager moet de voorgestelde indicatie verantwoorden op basis van de resultaten van het EUROPA-onderzoek en relevante publicaties over andere ACE-I's, in termen van te betrekken patiënten en doelstellingen van de therapie. De aanvrager moet zich in het bijzonder richten op patiënten met een voorgeschiedenis van revascularisatie maar zonder voorgeschiedenis van MI, daar deze populatie heterogeen is wat de ernst van de laesies, de revascularisatietechniek en de begeleidende behandelingen betreft. De resultaten bij deze populatie zijn minder overtuigend en een verdere differentiatie van het risico kan nodig zijn, voordat deze patiëntgroep kan worden opgenomen in de formulering van de indicatie.
- 2.- Het tweede punt behandelt de vraag of het gunstige effect kan worden uitgebreid van een vermindering van MI tot een vermindering van hartstoornissen. Er werd consistentie vastgesteld tussen de verschillende componenten van het primaire eindpunt, maar alleen de preventie van

MI was significant. Een significant effect werd vastgesteld op de incidentie van hartfalen. Dit punt moet verder worden besproken.

Beoordeling van de klinische werkzaamheid

De te beoordelen indicatie is gebaseerd op de resultaten van de EUROPA-studie, een onderzoek dat erop gericht was te bepalen in hoeverre perindopril in staat is om het risico van het gecombineerde eindpunt van cardiovasculair overlijden, niet-fataal MI en hartstilstand met succesvolle reanimatie te verminderen bij patiënten met een stabiele coronaire hartziekte zonder een voorgeschiedenis van hartfalen. Uit de resultaten bleek dat een behandeling met perindopril eenmaal daags resulteerde in een significante absolute reductie op het primaire eindpunt. Dit gunstige effect was statistisch significant voor niet-fataal MI, een van de componenten van het gecombineerde eindpunt. Een niet-significante gunstige tendens werd vastgesteld voor de overige twee componenten.

Aangezien verwacht werd dat de subgroep van patiënten met een voorgeschiedenis van revascularisatie maar zonder voorgeschiedenis van MI heterogeen was wat de ernst van de laesies, de revascularisatietechniek en de begeleidende behandelingen betreft, werd de aanvrager gevraagd om dit aspect nader te belichten om opname van deze specifieke patiëntgroep in de voorgestelde indicatie te verantwoorden.

Het bedrijf heeft gegevens verstrekt die aantonen dat deze populatie niet zo heterogeen is, maar grotendeels overeenkomt met de gehele populatie die deelnam aan de EUROPA-studie, tenminste wat de revascularisatietechnieken en begeleidende behandelingen betreft. Het hogere percentage patiënten dat ten minste 70% vernauwing van een of meer hoofdslagaders vertoonde (82,4% t.o. 60,5%) zou wijzen op ernstige coronaire laesies bij de groep patiënten met een voorgeschiedenis van revascularisatie en zonder voorgeschiedenis van MI.

De aanvrager werd ook verzocht om de indicatie te verantwoorden op basis van de resultaten van relevante publicaties over andere ACE-I's, in termen van te betrekken patiënten en doelstellingen van de therapie. Er wordt erkend dat het moeilijk is om vergelijkingen te maken tussen de verschillende onderzoeken, daar deze betrekking hebben op een verschillende populatie en verschillende eindpunten gebruiken. Toch heeft de aanvrager geprobeerd de resultaten te interpreteren van twee studies (PEACE en HOPE) waaraan patiënten met een stabiele coronaire hartziekte en een normale ejectiefractie deelnamen. De resultaten van het HOPE- en het PEACE-onderzoek lijken het gunstige effect van perindopril te bevestigen dat in de EUROPA-studie was waargenomen voor patiënten met een matig tot hoog risico op hartstoeornissen. Patiënten met een voorgeschiedenis van revascularisatie zouden deel uitmaken van deze patiëntgroepen.

De aanvrager werd tevens verzocht om te verantwoorden dat het gunstige effect van perindopril zich niet beperkt tot een reductie van MI. Hoewel geen statistisch significant voordeel werd aangetoond voor twee van de drie componenten van het samengestelde eindpunt wegens het kleinere aantal incidenties, werd wel een positieve tendens ten gunste van perindopril waargenomen. Consistentie voor secundaire variabelen werd eveneens waargenomen en er werd zelfs een significant effect aangetoond op de incidentie van hartfalen bij de gehele populatie.

Het CHMP meent dat het ontbreken van een statistisch significant verschil voor twee van de drie componenten van het samengestelde eindpunt in de EUROPA-studie geen reden is om de indicatie te beperken tot één component, daar een positieve en volledig consistente tendens voor deze twee componenten werd waargenomen. Aangezien ook consistentie werd vastgesteld voor de secundaire variabelen, lijkt het redelijk om de indicatie uit te breiden van "reductie van MI" tot "reductie van hartstoeornissen", een term die tevens patiënten met een voorgeschiedenis van MI en/of een voorgeschiedenis van revascularisatie omvat. Deze formulering zou overeenstemmen met het algemene CHMP-beleid inzake producten waarbij samengestelde eindpunten worden gebruikt voor de beoordeling van hun werkzaamheid.

In het licht van het bovenstaande besluit het CHMP dat de voorgestelde indicatie voor Coversyl *"Stabiel coronair vaatlijden: vermindering van het risico op cardiale events bij patiënten met een myocardinfarct en/of revascularisatie in de voorgeschiedenis"* voldoende onderbouwd wordt met de verstrekte informatie.

Algemene conclusie betreffende baten/risico

Op zijn vergadering van 25-28 juli 2005 heeft het CHMP de door de houders van de vergunning voor het in de handel brengen voorgelegde werkzaamheidsgegevens bestudeerd en geconcludeerd dat deze aantoonen dat Coversyl en aanverwante namen daadwerkelijk leidden tot een *vermindering van het risico op cardiale events bij patiënten met een stabiele coronaire hartziekte met een voorgeschiedenis van myocardinfarct en/of revascularisatie*.

Het CHMP heeft geadviseerd de type II-wijziging ter uitbreiding van de indicatie goed te keuren.

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Overwegende dat

- het CHMP de verwijzing krachtens artikel 6, lid 12, van Verordening (EG) nr. 1084/2003 van de Commissie voor Coversyl en aanverwante namen (zie bijlage I) heeft bestudeerd;
- de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de door het CHMP voorgestelde tekstaanpassingen heeft opgenomen in de samenvatting van de productkenmerken:
- Er wordt voorgesteld om de volgende indicatie toe te voegen in rubriek 4.1:
"Stabiel coronair vaatlijden: vermindering van het risico op cardiale events bij patiënten met een myocardinfarct en/of revascularisatie in de voorgeschiedenis."
- De dosering in rubriek 4.2 is als volgt aangepast:

Stabiel coronair vaatlijden:

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

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

- Er is een waarschuwing toegevoegd in rubriek 4.4:

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.

- De volgende beschrijving van de waargenomen bijwerkingen is toegevoegd in rubriek 4.8:

Klinische onderzoek:

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 door hoesten, hypotensie of andere intolerantie bij perindopril dan bij placebo respectievelijk 6,0% (n=366) versus 2,1% (n=129).

- In rubriek 5.1 zijn de resultaten van het EUROPA-onderzoek als volgt opgenomen:

Patiënten met stabiel coronair vaatlijden:

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

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

De onderzoekspopulatie had bewezen coronair vaatlijden zonder bewijs van klinische verschijnselen 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 8 mg eenmaal daags resulteerde in een significante absolute reductie in het primaire eindpunt van 1,9%, wat overeenkomt met een relatieve risicoreductie van 20% (95%CI [9.4; 28.6] - $p < 0.001$).

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

- er geen ongunstige veiligheidsbevindingen met betrekking tot de uitbreiding van de indicatie werden vastgesteld;
- het CHMP dientengevolge de baten/risicoverhouding voor de bovenvermelde uitbreiding van de indicatie als gunstig beoordeelde,

heeft het CHMP geadviseerd de wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen, waarvoor de samenvatting van de productkenmerken in bijlage III is uiteengezet voor Coversyl en aanverwante namen (zie bijlage I), goed te keuren.

BIJLAGE III
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

<COVERSYL en geassocieerde namen (zie Bijlage I)>, <sterkte>, tabletten
<[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]>

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

<COVERSYL en geassocieerde namen> 2 mg:
2 mg perindopril tert-butylamine zout, overeenkomend met 1,669 mg perindopril

Elke tablet bevat:
2 mg perindopril tert-butylamine zout, overeenkomend met 1,669 mg perindopril
<[nationaal te implementeren]>
Voor hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.
<[nationaal te implementeren]>

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

Het wordt aanbevolen om <COVERSYL en geassocieerde namen> eenmaal per dag in te nemen, 's morgens voor de maaltijd.
De dosis dient individueel aangepast te worden volgens het profiel van de patiënt (zie 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik") en de bloeddrukrespons.

Hypertensie:
<COVERSYL en geassocieerde namen> kan gebruikt worden in monotherapie of in combinatie met andere klassen van antihypertensieve therapie.
De aanbevolen startdosis is 4 mg eenmaal per dag 's morgens.
Patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteron systeem (in het bijzonder, renovasculaire hypertensie, zout- en/of volumedepletie, decompensatiocordis of ernstige hypertensie) kunnen een overmatig bloeddrukdaling vertonen na de eerste dosis. Een startdosis van 2 mg is aanbevolen bij dergelijke patiënten en de behandeling dient opgestart te worden onder medisch toezicht.
De dosis mag worden verhoogd tot 8 mg eenmaal per dag na één maand behandeling.

Symptomatische hypotensie kan optreden na het opstarten van de behandeling met <COVERSYL en geassocieerde namen>; 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 en geassocieerde namen> (zie rubriek 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).

Bij hypertensiepatiënten waarbij de diuretica niet kunnen worden stopgezet, dient de behandeling met <COVERSYL en geassocieerde namen> opgestart te worden in een dosis van 2 mg. De nierfunctie en de kaliumconcentratie in het serum dienen gecontroleerd te worden. De volgende dosis van <COVERSYL en geassocieerde namen> 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 mg die progressief kan worden verhoogd tot 4 mg na één maand, en vervolgens tot 8 mg indien nodig afhankelijk van de nierfunctie (zie tabel hieronder).

Symptomatisch hartfalen:

Het wordt aanbevolen dat <COVERSYL en geassocieerde namen>, 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 mg, ingenomen 's morgens. Deze dosis mag verhoogd worden met stappen van 2 mg met intervallen van niet minder dan 2 weken tot 4 mg eenmaal per dag indien deze dosis 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 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).

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 en geassocieerde namen>. De bloeddruk, de nierfunctie, en de serumkaliumconcentratie dienen strikt gecontroleerd te worden, zowel voor als tijdens de behandeling met <COVERSYL en geassocieerde namen> (zie rubriek 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).

Stabiel coronair vaatlijden:

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

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

Dosisaanpassing bij nierinsufficiëntie:

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

Tabel 1: dosisaanpassing bij nierinsufficiëntie

creatinineklaring (ml/min)	aanbevolen dosis
$Cl_{CR} \geq 60$	4 mg per dag
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg per dag
$15 < Cl_{CR} < 30$	2 mg om de dag
Patiënten onder hemodialyse *	
$Cl_{CR} < 15$	2 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.

Dosisaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik” en 5.2 “Farmacokinetische eigenschappen”).

Gebruik bij kinderen:

De effectiviteit en de veiligheid bij gebruik bij kinderen werden niet bepaald. Het gebruik bij kinderen is daarom niet aanbevolen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor perindopril, voor één van de bestanddelen 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 4.6 “Zwangerschap en borstvoeding”).

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 bloeddruk daling 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 “Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie” en 4.8 “Bijwerkingen”). Bij patiënten met symptomatisch hartfalen, met of zonder geassocieerde nierinsufficiëntie, werd er 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 4.2 “Dosering en wijze van toediening” en 4.8 “Bijwerkingen”). Deze voorzorgsmaatregelen gelden ook voor patiënten met ischemisch hart- of cerebrovasculaire ziekte waarbij een overmatige bloeddruk daling 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 gewone zoutoplossing toegediend 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 en geassocieerde

namen>. 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 en geassocieerde namen> nodig zijn.

Aorta- en mitralisklepstenose / hypertrofische cardiomyopathie:

Zoals bij andere ACE-remmers, dient <COVERSYL en geassocieerde namen> 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 4.2 “Dosering en wijze van toediening”) 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 4.8 “Bijwerkingen”).

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 en geassocieerde namen>.

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 en geassocieerde namen> 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 en geassocieerde namen> 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 en geassocieerde namen> 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 en geassocieerde namen> (zie 4.8 Bijwerkingen). Dit effect kan optreden gedurende de hele behandeling. In dergelijke gevallen dient <COVERSYL en geassocieerde namen> 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.

Angiotensine converterend-enzym remmers veroorzaken een hoger percentage angio-oedeem bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten.

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 4.3 Contra-indicaties).

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

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

Anafylactoïde reacties tijdens desensibilisatie:

Patiënten die behandeld werden met ACE-remmers tijdens een desensibilisatiebehandeling (bijv. 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.

Leverinsufficiëntie:

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 (4.8 Bijwerkingen).

Neutropenie/Agranulocytose/Thrombocytopenie/Anemie:

Er werd neutropenie/agranulocytose, thrombocytopenie 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 procainamide 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.

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 en geassocieerde namen> 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:

Er werden stijgingen in de serumspiegel van kalium waargenomen bij sommige patiënten behandeld met ACE-remmers, inclusief perindopril. Patiënten met een verhoogd risico op hyperkaliëmie zijn patiënten met nierinsufficiëntie, ongecontroleerde diabetes mellitus, of patiënten die gelijktijdig kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutsubstituenten gebruiken of patiënten die andere geneesmiddelen innemen die gepaard gaan met een stijging van de serumkaliumconcentratie (bijv. Heparine). Als gelijktijdig gebruik van eerder genoemde middelen noodzakelijk lijkt, is er een regelmatige monitoring van de serumkaliumconcentraties aanbevolen.

Diabetici:

Bij diabetici die behandeld worden met orale antidiabetica of insuline, dient de glykemiecontrole strikt te worden gevolgd tijdens de eerste maand van de behandeling met een ACE-remmer. (Zie 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie; Antidiabetica).

Lithium:

De combinatie van lithium en perindopril is gewoonlijk niet aanbevolen (zie 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutsubstituenten:

De combinatie van perindopril en kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutsubstituenten is gewoonlijk niet aanbevolen (zie 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

Zwangerschap en borstvoeding:

(Zie rubriek 4.3 “Contra-indicaties” en rubriek 4.6 “Zwangerschap en borstvoeding”).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Diuretica:

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

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutsubstituenten:

Hoewel de kaliumconcentratie in het serum gewoonlijk binnen normale limieten blijft, kan er hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten behandeld met perindopril. De kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutsubstituenten kunnen leiden tot een significante stijging van de kaliumconcentraties in het serum. Daarom is de combinatie van perindopril met eerder vermelde geneesmiddelen niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Als een gelijktijdig gebruik aangewezen is omwille van een bewezen hypokaliëmie, moet dit met voorzorg gebeuren en met een frequente monitoring van de kaliumconcentraties in het serum.

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 gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica kan het risico op de toxiciteit van lithium verhogen en het reeds verhoogd risico op lithium toxiciteit van de ACE-remmers versterken. 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).

Niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) inclusief aspirine ≥ 3 g/dag:

De toediening van niet-steroidale anti-inflammatoire middelen kan het antihypertensieve effect van de ACE-remmers verminderen. Bovendien hebben NSAID's en ACE-remmers een additief effect op de stijging van de serumkaliumconcentraties en kunnen ze leiden tot een verslechtering van de nierfunctie. Deze effecten zijn gewoonlijk reversibel. Uitzonderlijk, kan er acute nierinsufficiëntie optreden, vooral bij patiënten met een verstoorde nierfunctie zoals bejaarden of patiënten met dehydratatie.

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.

Antidiabetica:

Epidemiologische studies suggereerden dat de gelijktijdige toediening van ACE-remmers en antidiabetica (insulines, orale bloedsuikerverlagende middelen) aanleiding kan geven tot een verhoging van het bloedsuikerverlagend effect met een risico op hypoglykemie. Dit fenomeen bleek meer waarschijnlijk te zijn tijdens de eerste weken van de gecombineerde behandeling en bij patiënten met nierstoornissen.

Acetylsalicylzuur, trombolitica, bètablokkers, nitraten:

Perindopril mag gelijktijdig met acetylsalicylzuur (indien gebruikt als thrombolyticum), thrombolitica, bètablokkers en/of nitraten toegediend worden.

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.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

<COVERSYL en geassocieerde namen> mag niet worden gebruikt tijdens het eerste zwangerschapstrimester. Als er een zwangerschap gepland of bevestigd is, dient er zo snel mogelijk te worden overgeschakeld op een andere behandeling. Er werden geen gecontroleerde studies met ACE-remmers uitgevoerd bij de mens, maar in een beperkt aantal gevallen met blootstelling tijdens het eerste trimester, leken er geen malformaties op te treden die overeenstemmen met de humane foetotoxiciteit zoals hieronder beschreven.

Perindopril is gecontraïndiceerd tijdens het tweede en derde zwangerschapstrimester.

Een langdurige blootstelling aan ACE-remmers tijdens het tweede en derde trimester staat erom bekend humane foetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, vertraagde ossificatie van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierinsufficiëntie, hypotensie, hyperkaliëmie) te induceren. (zie 5.3 "Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek")

Indien er een blootstelling aan perindopril is geweest tijdens het tweede zwangerschapstrimester, is een echografische controle van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

Borstvoeding:

Het is onbekend of perindopril wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Daarom is het gebruik van <COVERSYL en geassocieerde namen> niet aanbevolen bij vrouwen die borstvoeding geven.

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

Bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines moet men er rekening mee houden dat er incidenteel duizeligheid of vermoeidheid kan optreden.

4.8 Bijwerkingen

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

Zeer vaak ($>1/10$); vaak ($>1/100$, $<1/10$); soms ($>1/1000$, $<1/100$); zelden ($>1/10000$, $<1/1000$); zeer zelden ($<1/10000$), met inbegrip van geïsoleerde meldingen.

Psychische stoornissen:

Soms: gemoedsstoornissen of slaapstoornissen

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: hoofdpijn, duizeligheid, vertigo, paresthesiën

Zeer zelden: confusie

Oogaandoeningen:

Vaak: visuele stoornissen

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

Vaak: tinnitus

Cardio-vasculaire aandoeningen:

Vaak: hypotensie en effecten gerelateerd aan hypotensie

Zeer zelden: aritmie, angina pectoris, myocardinfarct en beroerte, eventueel secundair aan overmatige hypotensie bij patiënten met hoog risico (zie 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Vaak: hoest, dyspnoe

Soms: bronchospasmen

Zeer zelden: eosinofielenpneumonie, rhinitis

Maagdarmsstelselaandoeningen:

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

Soms: droge mond

Zeer zelden: pancreatitis

Lever-en galaandoeningen:

Zeer zelden: cytolytische of cholestatische hepatitis (zie 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik)

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: rash, pruritus

Soms: angio-oedeem van het gelaat, de ledematen, de lippen, de slijmvliezen, de tong, de glottis en de larynx, urticaria (zie 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Zeer zelden: erythema multiforme

Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:

Vaak: spierkrampen

Nier- en urinewegaandoeningen:

Soms: nierinsufficiëntie

Zeer zelden : acute nierinsufficiëntie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Soms: impotentie

Algemene aandoeningen:

Vaak: asthenie

Soms: zweten

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Er werden zeer uitzonderlijk een daling in hemoglobine en hematocriet, trombocytopenie, leukopenie/neutropenie, en gevallen van agranulocytose of pancytopenie gerapporteerd. Bij patiënten met een congenitale G-6PDH deficiëntie, werden er zeer zeldzame gevallen van hemolytische anemie gerapporteerd (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Onderzoeken:

Er kunnen stijgingen in de ureum bloedspiegels en creatinine serumspiegels optreden, alsmede een hyperkaliëmie die reversibel is bij stopzetting van de behandeling, vooral in geval van nierinsufficiëntie, ernstig hartfalen en renovasculaire hypertensie. Uitzonderlijk werd er een stijging van de leverenzymen en van de serumspiegels van bilirubine gerapporteerd.

Klinische onderzoek:

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 door hoesten, hypotensie of andere intolerantie bij perindopril dan bij placebo respectievelijk 6,0% (n=366) versus 2,1% (n=129).

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 omvatten: hypotensie, circulatoire shock, elektrolytenstoornissen, nierinsufficiëntie, hyperventilatie, tachycardie, palpitaties, bradycardie, duizeligheid, angst en hoest.

De aanbevolen behandeling van overdosering is een intraveneus infuus van een gewone zoutoplossing. 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 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik, Patiënten onder hemodialyse). 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

ATC code: C09A A04

Perindopril remt het enzym dat angiotensine I omzet in angiotensine II (Angiotensine Converterend Enzym - ACE). Het converterend enzym, of kinase, is een exopeptidase dat angiotensine I omzet in het vaatvernauwende angiotensine II, en dat het vaatverwijdende bradykinine afbreekt tot een inactief heptapeptide.

Remming van het ACE leidt tot een afname van de plasmaspiegels van angiotensine II, wat leidt tot een verhoging van de renineactiviteit in het plasma (door remming van de negatieve feedback van de reninesecretie) en tot een verminderde secretie van aldosteron. Aangezien ACE bradykinine inactieveert, leidt de 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, perindopriilaat. De andere metaboolieten vertonen geen inhibitie van de ACE-activiteit *in vitro*.

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 tachyfylixie.

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

Perindopril vermindert de hypertrofie van het linkerventrikel.

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

Een bijkomende behandeling met een thiazide diureticum induceert een synergie van het 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:

<COVERSYL en geassocieerde namen> 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 mg <COVERSYL en geassocieerde namen> 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, placebo-gecontroleerd klinisch onderzoek dat 4 jaar heeft geduurd.

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

De onderzoekspopulatie had bewezen coronair vaatlijden zonder bewijs van klinische verschijnselen 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 8 mg eenmaal daags resulteerde in een significante absolute reductie in het primaire eindpunt van 1,9%, wat overeenkomt met een relatieve risicoreductie van 20% (95%CI [9.4; 28.6] - p<0.001).

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

5.2 Farmacokinetische gegevens

Na orale toediening, is de absorptie van perindopril snel en de piekconcentratie volledig in 1 uur. De biologische beschikbaarheid bedraagt 65 tot 70 %.

Ongeveer 20% van de totale hoeveelheid geabsorbeerd perindopril wordt omgezet in perindoprilaat, de actieve metaboliet. Naast het actieve perindoprilaat, geeft perindopril nog vijf metabolieten, die allen inactief zijn. De plasmahalfwaardetijd van perindopril bedraagt 1 uur. De piekplasmaconcentratie van perindoprilaat wordt bereikt binnen 3 tot 4 uur.

Aangezien de inname van voedsel de omzetting in perindoprilaat vermindert en daarmee ook de biologische beschikbaarheid, dient <COVERSYL en geassocieerde namen> oraal te worden toegediend in een eenmalige dagelijkse dosis, 's morgens voor de maaltijd.

Het distributievolume van vrij perindoprilaat bedraagt ongeveer 0,2 l/kg. De eiwitbinding is gering (de binding van perindoprilaat aan het angiotensine converterend-enzym is minder dan 30%), maar is concentratieafhankelijk.

Perindoprilaat wordt uitgescheiden via de urine en de halfwaardetijd van de vrije fractie bedraagt ongeveer 3 tot 5 uur. Dissociatie van de binding van perindoprilaat van het angiotensine converterend-enzym leidt tot een "effectieve" eliminatiehalfwaardetijd van 25 uur, wat leidt tot een steady-state binnen 4 dagen.

Na herhaalde toediening, wordt er geen accumulatie van perindopril waargenomen.

De eliminatie van perindopril is verminderd bij bejaarden, en ook bij patiënten met hartfalen of nierinsufficiëntie. Bij nierinsufficiëntie is er een dosisaanpassing wenselijk, afhankelijk van de graad van nierinsufficiëntie (creatinineklaring).

De klaring van perindoprilaat bij dialyse bedraagt 70 ml/min.

De kinetiek van perindopril is gewijzigd bij patiënten met cirrose: de hepatische klaring van de moedermolecule is gehalveerd. Echter, de hoeveelheid gevormd perindoprilaat is niet verminderd zodat geen dosisaanpassing is vereist (zie ook rubrieken 4.2 "Dosering en wijze van toediening" en 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

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.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

<[nationaal te implementeren]>

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

<[nationaal te implementeren]>

6.3 Houdbaarheid

<*[nationaal te implementeren]*>

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

<*[nationaal te implementeren]*>

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

<*[nationaal te implementeren]*>

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

<*[nationaal te implementeren]*>

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

<*[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]*>

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

<*[nationaal te implementeren]*>

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

<*[nationaal te implementeren]*>

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

<COVERSYL en geassocieerde namen (zie Bijlage I)>, <sterkte>, tabletten
<[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]>

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

<COVERSYL en geassocieerde namen> 4 mg:
4 mg perindopril tert-butylamine zout, overeenkomend met 3,338 mg perindopril

Elke tablet bevat:
4 mg perindopril tert-butylamine zout, overeenkomend met 3,338 mg perindopril
<[nationaal te implementeren]>
Voor hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.
<[nationaal te implementeren]>

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

Het wordt aanbevolen om <COVERSYL en geassocieerde namen> eenmaal per dag in te nemen, 's morgens voor de maaltijd.
De dosis dient individueel aangepast te worden volgens het profiel van de patiënt (zie 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik") en de bloeddrukrespons.

Hypertensie:
<COVERSYL en geassocieerde namen> kan gebruikt worden in monotherapie of in combinatie met andere klassen van antihypertensieve therapie.
De aanbevolen startdosis is 4 mg eenmaal per dag 's morgens.
Patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteron systeem (in het bijzonder, renovasculaire hypertensie, zout- en/of volumedepletie, decompensatiocordis of ernstige hypertensie) kunnen een overmatig bloeddrukdaling vertonen na de eerste dosis. Een startdosis van 2 mg is aanbevolen bij dergelijke patiënten en de behandeling dient opgestart te worden onder medisch toezicht.
De dosis mag worden verhoogd tot 8 mg eenmaal per dag na één maand behandeling.

Symptomatische hypotensie kan optreden na het opstarten van de behandeling met <COVERSYL en geassocieerde namen>; 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 en geassocieerde namen> (zie rubriek 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).

Bij hypertensiepatiënten waarbij de diuretica niet kunnen worden stopgezet, dient de behandeling met <COVERSYL en geassocieerde namen> opgestart te worden in een dosis van 2 mg. De nierfunctie en de kaliumconcentratie in het serum dienen gecontroleerd te worden. De volgende dosis van <COVERSYL en geassocieerde namen> 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 mg die progressief kan worden verhoogd tot 4 mg na één maand, en vervolgens tot 8 mg indien nodig afhankelijk van de nierfunctie (zie tabel hieronder).

Symptomatisch hartfalen:

Het wordt aanbevolen dat <COVERSYL en geassocieerde namen>, 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 mg, ingenomen 's morgens. Deze dosis mag verhoogd worden met stappen van 2 mg met intervallen van niet minder dan 2 weken tot 4 mg eenmaal per dag indien deze dosis 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 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).

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 en geassocieerde namen>. De bloeddruk, de nierfunctie, en de serumkaliumconcentratie dienen strikt gecontroleerd te worden, zowel voor als tijdens de behandeling met <COVERSYL en geassocieerde namen> (zie rubriek 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).

Stabiel coronair vaatlijden:

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

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

Dosisaanpassing bij nierinsufficiëntie:

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

Tabel 1: dosisaanpassing bij nierinsufficiëntie

creatinineklaring (ml/min)	aanbevolen dosis
$Cl_{CR} \geq 60$	4 mg per dag
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg per dag
$15 < Cl_{CR} < 30$	2 mg om de 2 dagen
Patiënten onder hemodialyse *	
$Cl_{CR} < 15$	2 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.

Dosisaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik” en 5.2 “Farmacokinetische eigenschappen”).

Gebruik bij kinderen:

De effectiviteit en de veiligheid bij gebruik bij kinderen werden niet bepaald. Het gebruik bij kinderen is daarom niet aanbevolen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor perindopril, voor één van de bestanddelen 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 4.6 “Zwangerschap en borstvoeding”).

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, moet een zorgvuldige inschatting van het voordeel/risico plaatsvinden, alvorens de behandeling wordt voortgezet.

Hypotensie:

ACE-remmers kunnen een bloeddruk daling 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 “Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie” en 4.8 “Bijwerkingen”). Bij patiënten met symptomatisch hartfalen, met of zonder geassocieerde nierinsufficiëntie, werd er 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 4.2 “Dosering en wijze van toediening” en 4.8 “Bijwerkingen”). Deze voorzorgsmaatregelen gelden ook voor patiënten met ischemisch hart- of cerebrovasculaire ziekte waarbij een overmatige bloeddruk daling 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 gewone zoutoplossing toegediend 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 en geassocieerde namen>. 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 en geassocieerde namen> nodig zijn.

Aorta- en mitralisklepstenose / hypertrofische cardiomyopathie:

Zoals bij andere ACE-remmers, dient <COVERSYL en geassocieerde namen> 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 4.2 “Dosering en wijze van toediening”) 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 4.8 “Bijwerkingen”).

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 en geassocieerde namen>.

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 en geassocieerde namen> 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 en geassocieerde namen> 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 en geassocieerde namen> 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 en geassocieerde namen> (zie 4.8 Bijwerkingen). Dit effect kan optreden gedurende de hele behandeling. In dergelijke gevallen dient <COVERSYL en geassocieerde namen> 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.

Angiotensine converterend-enzym remmers veroorzaken een hoger percentage angio-oedeem bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten.

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 4.3 Contra-indicaties).

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

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

Anafylactoïde reacties tijdens desensibilisatie:

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

Leverinsufficiëntie:

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 (4.8 Bijwerkingen).

Neutropenie/Agranulocytose/Thrombocytopenie/Anemie:

Er werd neutropenie/agranulocytose, thrombocytopenie 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 procainamide 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.

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 en geassocieerde namen> 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:

Er werden stijgingen in de serumspiegel van kalium waargenomen bij sommige patiënten behandeld met ACE-remmers, inclusief perindopril. Patiënten met een verhoogd risico op hyperkaliëmie zijn patiënten met nierinsufficiëntie, ongecontroleerde diabetes mellitus, of patiënten die gelijktijdig kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutsubstituenten gebruiken of patiënten die andere geneesmiddelen innemen die gepaard gaan met een stijging van de serumkaliumconcentratie (bijv. Heparine). Als gelijktijdig gebruik van eerder genoemde middelen noodzakelijk lijkt, is er een regelmatige monitoring van de serumkaliumconcentraties aanbevolen.

Diabetici:

Bij diabetici die behandeld worden met orale antidiabetica of insuline, dient de glykemiecontrole strikt te worden gevolgd tijdens de eerste maand van de behandeling met een ACE-remmer. (Zie 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie; Antidiabetica).

Lithium:

De combinatie van lithium en perindopril is gewoonlijk niet aanbevolen (zie 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutsubstituenten:

De combinatie van perindopril en kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutsubstituenten is gewoonlijk niet aanbevolen (zie 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

Zwangerschap en borstvoeding:

(Zie rubriek 4.3 “Contra-indicaties” en rubriek 4.6 “Zwangerschap en borstvoeding”).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Diuretica:

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

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutsubstituenten:

Hoewel de kaliumconcentratie in het serum gewoonlijk binnen normale limieten blijft, kan er hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten behandeld met perindopril. De kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutsubstituenten kunnen leiden tot een significante stijging van de kaliumconcentraties in het serum. Daarom is de combinatie van perindopril met eerder vermelde geneesmiddelen niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Als een gelijktijdig gebruik aangewezen is omwille van een bewezen hypokaliëmie, moet dit met voorzorg gebeuren en met een frequente monitoring van de kaliumconcentraties in het serum.

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 gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica kan het risico op de toxiciteit van lithium verhogen en het reeds verhoogd risico op lithium toxiciteit van de ACE-remmers versterken. Het gebruik van perindopril in

combinatie met lithium is niet aanbevolen, maar als de combinatie noodzakelijk blijkt te zijn, dienen de lithiumpiegels in het serum strikt gevolgd te worden (zie rubriek 4.4).

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

De toediening van niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen kan het antihypertensieve effect van de ACE-remmers verminderen. Bovendien hebben NSAID's en ACE-remmers een additief effect op de stijging van de serumkaliumconcentraties en kunnen ze leiden tot een verslechtering van de nierfunctie. Deze effecten zijn gewoonlijk reversibel. Uitzonderlijk, kan er acute nierinsufficiëntie optreden, vooral bij patiënten met een verstoorde nierfunctie zoals bejaarden of patiënten met dehydratatie.

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.

Antidiabetica:

Epidemiologische studies suggereerden dat de gelijktijdige toediening van ACE-remmers en antidiabetica (insulines, orale bloedsuikerverlagende middelen) aanleiding kan geven tot een verhoging van het bloedsuikerverlagend effect met een risico op hypoglykemie. Dit fenomeen bleek meer waarschijnlijk te zijn tijdens de eerste weken van de gecombineerde behandeling en bij patiënten met nierstoornissen.

Acetylsalicylzuur, trombolitica, bètablokkers, nitraten:

Perindopril mag gelijktijdig met acetylsalicylzuur (indien gebruikt als thrombolyticum), trombolitica, bètablokkers en/of nitraten toegediend worden.

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.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

<COVERSYL en geassocieerde namen> mag niet worden gebruikt tijdens het eerste zwangerschapstrimester. Als er een zwangerschap gepland of bevestigd is, dient er zo snel mogelijk te worden overgeschakeld op een andere behandeling. Er werden geen gecontroleerde studies met ACE-remmers uitgevoerd bij de mens, maar in een beperkt aantal gevallen met blootstelling tijdens het eerste trimester, leken er geen malformaties op te treden die overeenstemmen met de humane foetotoxiciteit zoals hieronder beschreven.

Perindopril is gecontraïndiceerd tijdens het tweede en derde zwangerschapstrimester.

Een langdurige blootstelling aan ACE-remmers tijdens het tweede en derde trimester staat erom bekend humane foetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, vertraagde ossificatie van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierinsufficiëntie, hypotensie, hyperkaliëmie) te induceren. (zie 5.3 "Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek")

Indien er een blootstelling aan perindopril is geweest tijdens het tweede zwangerschapstrimester, is een echografische controle van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

Borstvoeding:

Het is onbekend of perindopril wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Daarom is het gebruik van <COVERSYL en geassocieerde namen> niet aanbevolen bij vrouwen die borstvoeding geven.

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

Bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines moet men er rekening mee houden dat er incidenteel duizeligheid of vermoeidheid kan optreden.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden waargenomen tijdens de behandeling met perindopril en zijn geklasseerd volgens de volgende frequentie:
Zeer vaak ($>1/10$); vaak ($>1/100$, $<1/10$); soms ($>1/1000$, $<1/100$); zelden ($>1/10000$, $<1/1000$); zeer zelden ($<1/10000$), met inbegrip van geïsoleerde meldingen.

Psychische stoornissen:

Soms: gemoedsstoornissen of slaapstoornissen

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: hoofdpijn, duizeligheid, vertigo, paresthesiën

Zeer zelden: confusie

Oogaandoeningen:

Vaak: visuele stoornissen

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

Vaak: tinnitus

Cardio-vasculaire aandoeningen:

Vaak: hypotensie en effecten gerelateerd aan hypotensie

Zeer zelden: aritmie, angina pectoris, myocardinfarct en beroerte, eventueel secundair aan overmatige hypotensie bij patiënten met hoog risico (zie 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Vaak: hoest, dyspnoe

Soms: bronchospasmen

Zeer zelden: eosinofielenpneumonie, rhinitis

Maagdarmsstelselaandoeningen:

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

Soms: droge mond

Zeer zelden: pancreatitis

Lever- en galaandoeningen:

Zeer zelden: cytolytische of cholestatische hepatitis (zie 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik)

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: rash, pruritus

Soms: angio-oedeem van het gelaat, de ledematen, de lippen, de slijmvliezen, de tong, de glottis en de larynx, urticaria (zie 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Zeer zelden: erythema multiforme

Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Vaak: spierkrampen

Nier- en urinewegaandoeningen:

Soms: nierinsufficiëntie

Zeer zelden : acute nierinsufficiëntie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Soms: impotentie

Algemene aandoeningen:

Vaak: asthenie

Soms: zweten

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Er werden zeer uitzonderlijk een daling in hemoglobine en hematocriet, trombocytopenie, leukopenie/neutropenie, en gevallen van agranulocytose of pancytopenie gerapporteerd. Bij patiënten met een congenitale G-6PDH deficiëntie, werden er zeer zeldzame gevallen van hemolytische anemie gerapporteerd (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Onderzoeken:

Er kunnen stijgingen in de ureum bloedspiegels en creatinine serumspiegels optreden, alsmede een hyperkaliëmie die reversibel is bij stopzetting van de behandeling, vooral in geval van nierinsufficiëntie, ernstig hartfalen en renovasculaire hypertensie. Uitzonderlijk werd er een stijging van de leverenzymen en van de serumspiegels van bilirubine gerapporteerd.

Klinische onderzoek:

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 door hoesten, hypotensie of andere intolerantie bij perindopril dan bij placebo respectievelijk 6,0% (n=366) versus 2,1% (n=129).

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 omvatten: hypotensie, circulatoire shock, elektrolytenstoornissen, nierinsufficiëntie, hyperventilatie, tachycardie, palpitaties, bradycardie, duizeligheid, angst en hoest.

De aanbevolen behandeling van overdosering is een intraveneus infuus van een gewone zoutoplossing. 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 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik, Patiënten onder hemodialyse). 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

ATC code: C09A A04

Perindopril remt het enzym dat angiotensine I omzet in angiotensine II (Angiotensine Converterend Enzym - ACE). Het converterend enzym, of kinase, is een exopeptidase dat angiotensine I omzet in het vaatvernauwende angiotensine II, en dat het vaatverwijdende bradykinine afbreekt tot een inactief heptapeptide.

Remming van het ACE leidt tot een afname van de plasmaspiegels van angiotensine II, wat leidt tot een verhoging van de renineactiviteit in het plasma (door remming van de negatieve feedback van de

reninesecretie) en tot een verminderde secretie van aldosteron. Aangezien ACE bradykinine inactieveert, leidt de 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, perindopriilaat. De andere metaboolieten vertonen geen inhibitie van de ACE-activiteit *in vitro*.

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 tachyfylixie. Het stopzetten van de behandeling leidt niet tot een rebound effect. Perindopril vermindert de hypertrofie van het linkerventrikel. Bij de mens, bleek perindopril vasodilaterende eigenschappen te bezitten. Het verbetert de elasticiteit van de grote arteriën en vermindert de media:lumen verhouding van de kleine arteriën. Een bijkomende behandeling met een thiazide diureticum induceert een synergie van het 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:

<COVERSYL en geassocieerde namen> 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 mg <COVERSYL en geassocieerde namen> 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, placebo-gecontroleerd klinisch onderzoek dat 4 jaar heeft geduurd.

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

De onderzoekspopulatie had bewezen coronair vaatlijden zonder bewijs van klinische verschijnselen van hartfalen. Algemeen: 90% van de patiënten had een eerder myocardinfarct en/of coronaire revascularisatie gehad. De meeste van de patiënten kregen de onderzoeks medicatie 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 8 mg eenmaal daags resulteerde in een significante absolute reductie in het primaire eindpunt van 1,9%, wat overeenkomt met een relatieve risicoreductie van 20% (95%CI [9.4; 28.6] - p<0.001).

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

5.2 Farmacokinetische gegevens

Na orale toediening, is de absorptie van perindopril snel en de piekconcentratie volledig in 1 uur. De biologische beschikbaarheid bedraagt 65 tot 70 %.

Ongeveer 20% van de totale hoeveelheid geabsorbeerd perindopril wordt omgezet in perindoprilaat, de actieve metaboliet. Naast het actieve perindoprilaat, geeft perindopril nog vijf metabolieten, die allen inactief zijn. De plasmahalfwaardetijd van perindopril bedraagt 1 uur. De piekplasmaconcentratie van perindoprilaat wordt bereikt binnen 3 tot 4 uur.

Aangezien de inname van voedsel de omzetting in perindoprilaat vermindert en daarmee ook de biologische beschikbaarheid, dient <COVERSYL en geassocieerde namen> oraal te worden toegediend in een eenmalige dagelijkse dosis, 's morgens voor de maaltijd.

Het distributievolume van vrij perindoprilaat bedraagt ongeveer 0,2 l/kg. De eiwitbinding is gering (de binding van perindoprilaat aan het angiotensine converterend-enzym is minder dan 30%), maar is concentratieafhankelijk.

Perindoprilaat wordt uitgescheiden via de urine en de halfwaardetijd van de vrije fractie bedraagt ongeveer 3 tot 5 uur. Dissociatie van de binding van perindoprilaat van het angiotensine converterend-enzym leidt tot een "effectieve" eliminatiehalfwaardetijd van 25 uur, wat leidt tot een steady-state binnen 4 dagen.

Na herhaalde toediening, wordt er geen accumulatie van perindopril waargenomen.

De eliminatie van perindopril is verminderd bij bejaarden, en ook bij patiënten met hartfalen of nierinsufficiëntie. Bij nierinsufficiëntie is er een dosisaanpassing wenselijk, afhankelijk van de graad van nierinsufficiëntie (creatinineklaring).

De klaring van perindoprilaat bij dialyse bedraagt 70 ml/min.

De kinetiek van perindopril is gewijzigd bij patiënten met cirrose: de hepatische klaring van de moedermolecule is gehalveerd. Echter, de hoeveelheid gevormd perindoprilaat is niet verminderd zodat geen dosisaanpassing is vereist (zie ook rubrieken 4.2 "Dosering en wijze van toediening" en 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

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.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

<[nationaal te implementeren]>

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

<[nationaal te implementeren]>

6.3 Houdbaarheid

<*[nationaal te implementeren]*>

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

<*[nationaal te implementeren]*>

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

<*[nationaal te implementeren]*>

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

<*[nationaal te implementeren]*>

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

<*[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]*>

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

<*[nationaal te implementeren]*>

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

<*[nationaal te implementeren]*>

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST