

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Coversyl® 2 mg, tabletten

Coversyl® 4 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Coversyl® 2 mg:

2 mg perindopril tert-butylamine, overeenkomend met 1,669 mg perindopril

Coversyl® 4 mg:

4 mg perindopril tert-butylamine, overeenkomend met 3,338 mg perindopril

Elke tablet bevat:

2 mg perindopril tert-butylamine, overeenkomend met 1,669 mg perindopril

4 mg perindopril tert-butylamine, overeenkomend met 3,338 mg perindopril


Hulpstof: lactose.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Coversyl® 2mg: witte, ronde, convex tabletten.

Coversyl® 4mg: helder groene, tablet zonder coating met  ingegraveerd aan één zijde, met breukgleuf aan beide. Het tablet kan in twee helften verdeeld worden.

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 is aanbevolen om Coversyl® 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 rubriek 4.4) en de bloeddrukrespons.

Hypertensie

Coversyl® kan gebruikt worden in monotherapie of in combinatie met andere klassen van antihypertensive therapie.

De aanbevolen startdosis is 4 mg toegediend eenmaal per dag 's morgens.

Patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteron systeem (in het bijzonder, renovasculaire hypertensie, zout- en/of volumedepletie, decompensatio cordis of ernstige hypertensie)

kunnen een overmatig bloeddrukdaling vertonen na de eerste dosis. Een startdosis van 2 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[®], 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[®] (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 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 oudere 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 is aanbevolen dat Coversyl[®], 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, die 's morgens wordt ingenomen. Deze dosis mag na twee weken worden verhoogd tot 4 mg één maal per dag indien dit verdragen wordt. De dosisaanpassing moet gebaseerd zijn op de klinische respons van de individuele patiënt.

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

Bij patiënten met een hoog risico op symptomatische hypotensie, bijv. patiënten met zoutdepletie met of zonder hyponatriëmie, patiënten met hypovolemie of patiënten die krachtige diuretica kregen, dienen deze aandoeningen gecorrigeerd te worden, indien mogelijk, voor de behandeling met Coversyl[®]. De bloeddruk, de nierfunctie, en de serumkalium concentratie 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 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 en 5.2).

kinderen en jongeren (jonger dan 18 jaar):

De effectiviteit en de veiligheid bij gebruik bij kinderen en jongeren werden niet bepaald. Het gebruik bij kinderen en jongeren 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 rubrieken 4.4 en 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Stabiel coronair vaatlijden:

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

Hypotensie

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

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

Bij sommige patiënten met congestief hartfalen die een normale of lage bloeddruk hebben, kan er een bijkomende verlaging van de systemische bloeddruk optreden met Coversyl®. 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.

Nierinsufficiëntie

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

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

Sommige hypertensieve patiënten zonder duidelijk 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 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.

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 voor noodgevallen ingesteld te worden. Deze kan bestaan uit de toediening van adrenaline en/of het behoud van open luchtwegen. De patiënt dient onder strikt medisch toezicht geplaatst te worden tot de symptomen volledig en langdurig verdwenen zijn.

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

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

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

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

Anafylactoïde reacties tijdens desensibilisatie

Er zijn geïsoleerde meldingen van patiënten die bij gebruik van ACE-remmers en een gelijktijdige desensibilisatiebehandeling met antigif tegen Hymenoptera (bijen, wespen) aanhoudende levensbedreigende anafylactische reacties doormaakten. ACE-remmers dienen met voorzichtigheid gebruikt te worden bij allergische patiënten die een desensibilisatiebehandeling ondergaan en vermeden te worden bij patiënten die immunotherapie tegen gifstoffen ondergaan. Deze reacties kunnen echter voorkomen worden door tijdelijke stopzetting, minstens 24 uur van te voren, van de behandeling met ACE-remmers bij patiënten die zowel ACE-remmers als een desensibilisatie nodig hebben.

Leverinsufficiëntie

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

Neutropenie/Agranulocytose/Thrombocytopenie/Anemie

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

Ras

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

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

Hoest

Hoest werd gerapporteerd bij het gebruik van ACE-remmers. De hoest is typisch niet-productief, persistent 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 chirurgie te worden stopgezet. Als er hypotensie optreedt en als men meent dat ze te wijten is aan dit mechanisme, kan ze gecorrigeerd worden door volume-expansie.

Hyperkaliëmie

Bij sommige patiënten die met ACE-remmers behandeld werden, inclusief perindopril, is een verhoogd serumkalium waargenomen. Risicofactoren voor op het krijgen van hyperkaliëmie zijn o.a. verslechtering van de nierfunctie, leeftijd (> 70 jaar), diabetes mellitus, tussentijdse events, met name dehydratatie, acute cardiale decompensatie, metabolische acidose en gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica (bijv. spironolactone, eplerenone, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumhoudende zoutvervangers, of patiënten die andere medicijnen gebruiken die in verband worden gebracht met een verhoogd serumkalium (bijv. heparine). Het gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica of kaliumhoudende zoutvervangers kan leiden tot een significante verhoging van het serumkaliumspiegel met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Hyperkaliëmie kan ernstige, soms dodelijke arrhythmie veroorzaken. Als gelijktijdig gebruik van bovengenoemde geneesmiddelen noodzakelijk wordt geacht moet er voorzichtigheid geboden worden en regelmatige controle van de serumkaliumspiegel plaatsvinden (zie rubriek 4.5).

Diabetici

Bij diabetici die behandeld worden met orale antidiabetica of insuline, dient de glykemiecontrole 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 diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutsubstituenten

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

Zwangerschap

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

Hulpstoffen:

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Diuretica

Patiënten die behandeld worden met diuretica, en vooral als deze een 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 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 die worden behandeld met perindopril. De kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers kunnen leiden tot een significante stijging van het serumkalium. Daarom is de combinatie van perindopril met bovengenoemde 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 controle van de kaliumconcentraties in het serum.

Lithium

er zijn reversibele verhogingen van de serumlithiumconcentraties en toxiciteit gemeld bij gelijktijdige toediening van lithium en ACE-remmers. Gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica kunnen de lithiumspiegels nog verder verhogen, en de kans op lithiumtoxiciteit door ACE-remmers verhogen. Het gebruik van perindopril samen met indapamide met lithium wordt niet aanbevolen, maar als de combinatie noodzakelijk blijkt dienen de serumlithiumspiegels zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4)

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

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

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 thromboliticum), 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.

Goud:

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

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Epidemiologisch bewijs aangaande het risico van teratogeniciteit volgend op het blootstellen aan ACE-remmers gedurende het eerste trimester van de zwangerschap is niet eenduidig; echter een klein verhoogd risico kan niet worden uitgesloten. Tenzij vervolgetherapie met ACE-remmers van essentieel belang wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen overstappen op een alternatieve anti-hypertensie behandeling met een veilig profiel voor het gebruik bij zwangerschap. Als zwangerschap is gediagnosticeerd, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt worden en indien van toepassing, moet met een andere behandeling gestart worden. Blootstelling aan een ACE-remmer behandeling tijdens de tweede en derde trimesters veroorzaakt foetotoxiciteit bij de mens (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, vertraging van de verbening van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) (zie rubriek 5.3).

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

Borstvoeding:

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

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

COVERSYL heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Bij sommige patiënten kunnen zich echter reacties in verband met een bloeddrukdaling voordoen, vooral bij het begin van de behandeling of in combinatie met een ander antihypertensivum.

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

4.8 Bijwerkingen

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

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

Bloed- en lymfestelstelaandoeningen:

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).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Niet bekend: hypoglykaemie (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Psychische stoornissen:

Soms: gemoedsstoornissen of slaapstoornissen

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: hoofdpijn, duizeligheid, vertigo, paresthesieën

Zeer zelden: verwardheid

Oogaandoeningen:

Vaak: visuele stoornissen

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

Vaak: tinnitus

Hartaandoeningen:

Zeer zelden: aritmie, angina pectoris, myocardinfarct, eventueel secundair aan overmatige hypotensie bij patiënten met hoog risico (zie rubriek 4.4).

Bloedvataandoeningen:

Vaak: hypotensie en effecten gerelateerd aan hypotensie.

Zeer zelden: beroerte, eventueel secundair aan overmatige hypotensie bij patiënten met hoog risico (zie rubriek 4.4).

Niet bekend: vasculitis

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Vaak: hoest, dyspnoe

Soms: bronchospasme

Zeer zelden: eosinofielenpneumonie, rhinitis

Maagdarmstelselaandoeningen:

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

Soms: droge mond

Zeer zelden: pancreatitis

Lever-en galaandoeningen:

Zeer zelden: cytolytische of cholestatische hepatitis (zie rubriek 4.4).

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: uitslag, pruritus.

Soms: angio-oedeem van het gelaat, de ledematen, de lippen, de slijmvliezen, de tong, de glottis en de larynx, urticaria (zie rubriek 4.4).

Zeer zelden: erythema multiforme.

Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen:

Vaak: spierkrampen.

Nier- en urinewegaandoeningen:

Soms: nierinsufficiëntie

Zeer zelden: acute nierinsufficiëntie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Soms: impotentie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Vaak: asthenie

Soms: zweten

Onderzoeken:

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

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).

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ACE-remmer, normaal, 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 remming van het 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 (bijv. hoest).

Perindopril werkt via zijn actieve metabooliet, perindopriilaat. De andere metaboolieten vertonen geen remming 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. Hierdoor stijgt de perifere doorbloeding, zonder een effect op de hartfrequentie.

De renale doorbloeding neemt meestal toe, terwijl de glomerulaire filtratiesnelheid (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 vasodilerende 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

Coversyl® 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® aan patiënten met lichte tot matig hartfalen niet gepaard met een significante bloeddrukdaling in vergelijking met placebo.

Patiënten met stabiel coronair vaatlijden:

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

Twaalfduizendtweehonderdenachtien (12.218) patiënten ouder dan 18 werden gerandomiseerd op perindopril 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 patiënten kregen de onderzoeksmedicatie bovenop de toepassing van conventionele therapie, inclusief plaatjesaggregatieremmers, lipidenverlagende 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, verloopt de absorptie van perindopril snel en de piekconcentratie is binnen 1 uur volledig. De plasmahalfwaardetijd van perindopril is 1 uur.

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

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

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

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

Perindopriilaat 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.

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

Dialyseklaring van perindopriilaat is gelijk aan 70 ml/min.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

De reproductieve toxicologische studies (ratten, muizen, konijnen en apen) toonden geen tekenen van embryotoxiciteit of teratogeniciteit. De angiotensine converterend-enzym remmers als klasse, bleken echter 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

Coversyl[®] 2mg: microkristallijne cellulose , lactosemonohydraat, hydrofoob colloïdaal siliciumdioxide ,magnesiumstearaat .

Coversyl[®] 4mg: microkristallijne cellulose , lactosemonohydraat, hydrofoob colloïdaal siliciumdioxide magnesiumstearaat , aluminiumlak van koper-chlorofylline complexen

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Coversyl[®] 2 mg:

Kalenderverpakking met 14 tabletten van 2 mg in één blisterverpakking

Verpakking met 30 tabletten van 2 mg in één blisterverpakking.

Dozen met 50 tabletten van 2 mg in blisterverpakkingen voor ziekenhuisgebruik.

Coversyl[®] 4 mg:

Kalenderverpakking met 30 deelbare tabletten van 4 mg in twee blisterverpakkingen van 15 tabletten.

Dozen met 50 deelbare tabletten van 4 mg in blisterverpakkingen voor ziekenhuisgebruik.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Geen bijzondere vereisten.

7. REGISTRATIEHOUDER

Les Laboratoires Servier
22 rue Garnier
92200 Neuilly sur Seine, FRANKRIJK

8. REGISTRATIENUMMER

Geregistreerd onder nummer RVG 13635 (Coversyl[®] 2mg).

Geregistreerd onder nummer RVG 13636 (Coversyl[®] 4mg).

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van inschrijving: 17 juli 1989

Datum van hernieuwing van de vergunning: 28 mei 2008

10. DATUM VAN (PARTIELE) HERZIENING VAN DE TEKST

Gedeeltelijke herziening van de tekst: rubriek 4.4, 4.5 en 4.6 15 oktober 2009.