

Perindopril C09AA04, april 2018

Indicatie

Hypertensie en hartfalen.

Standpunt Ephor

In het rapport over de ACE-remmers van december 2017 wordt **perindopril** door Ephor als behandeling van hypertensie geadviseerd en gekozen als referentiemiddel. Voor de indicatie hartfalen met gereduceerde ejectiefractie (HFrEF) wordt **perindopril** door Ephor geadviseerd. Voor de indicatie hartfalen met behouden ejectiefractie (HFpEF) wordt **perindopril** door Ephor niet geadviseerd wegens toename van sterfte.(1)

Perindopril is geregistreerd voor de indicaties hypertensie en behandeling van symptomatisch hartfalen.(2) Perindopril is sinds 1989 internationaal in de handel. De werkzame metabooliet perindopriilaat remt het 'angiotensine convertende enzym' dat angiotensine I omzet in angiotensine II. Door perifere vaatverwijding neemt de voor- en nabelasting van het hart af en daalt de bloeddruk.(3)

Ervaring: perindopril is in RCTs bij een groot aantal ouderen bestudeerd, ook bij 80-plussers.

Effectiviteit:

Hypertensie: Een studie toont een significante verbetering voor perindopril + indapamide in vergelijking met placebo op het eindpunt sterfte bij ouderen.(4)

Hartfalen (HFrEF): Een studie toont een niet significante toename in de linker ventrikel ejectiefractie.(5)

Hartfalen (HFpEF): Een studie toont in vergelijking met placebo een toename (niet significant) op het eindpunt sterfte en vermindering (niet significant) van het aantal ziekenhuisopnamen.(6)

Bijwerkingen: bij een eerste gift van perindopril bij een bestaande behandeling met diuretica kan ernstige hypotensie optreden, dit verhoogt het valrisico bij ouderen. (Prikkel)hoest en duizeligheid zijn vaak optredende bijwerkingen.

Interactiepotentieel: middel groot met 5-10 geneesmiddelen(groepen).

Farmacokinetiek: geen studies bij ouderen.

Dosering: begin dosering 2-2,5 mg (afhankelijk van het zout, zie dosis). Geen dosisaanpassing op grond van leeftijd, wel bij nierinsufficiëntie.

Gebruiksgemak: 1x daags. De tabletten mogen worden fijngemalen.

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

1933 patiënten, gemiddelde leeftijd 83,6 jaar, 60,5% vrouw.(4)

3051 patiënten, gemiddelde leeftijd 64±10 jaar, 30% vrouw.(7)

181 patiënten ≥ 65 jaar, 35% vrouw.(6)

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland (bron: GIP-databank 2016)?

65-74 jaar: 59.999 mannen en 32.709 vrouwen.

≥75 jaar: 50.752 mannen en 47.358 vrouwen.

Effectiviteit

Hypertensie

Bij patiënten (≥ 80 jaar) kwam sterfte (totaal) bij het gebruik van indapamide (1,5 mg/dag) + perindopril (2-4 mg/dag) vergeleken met placebo, statistisch significant minder vaak voor (OR 0,81 95% BI 0,66-0,98).(4)

Bij patiënten (gemiddelde leeftijd 64 jaar) was het gebruik van perindopril (2-4 mg/dag) + indapamide (2-2,5 mg/dag) iets, maar niet significant, effectiever voor het eindpunt sterfte in vergelijking met placebo (OR 0,84 95% BI 0,55-1,27).(7)

Hartfalen (HF_{rEF})

Perindopril is in een vergelijkende studie, met een behandelduur van 6 maanden, onderzocht bij patiënten (gemiddelde leeftijd 69 jaar) met chronisch hartfalen (LVEF <45%). Het gebruik van perindopril (2 mg/dag) zorgde voor een niet statistisch significante toename van de LVEF (33±8% tot 36±12%). Het gebruik van enalapril (5 mg/dag) zorgde ook niet voor een significante toename in LVEF (34±5% tot 35±8%).(5)

Hartfalen (HF_{pEF})

Perindopril is in een RCT onderzocht, met behandelduur van 1 jaar, bij ouderen (gemiddelde leeftijd: 73±6 jaar). De behandeling met perindopril (8 mg/dag) gaf een toename van het aantal sterfgevallen (OR 1,07 95% BI 0,67-1,70) in vergelijking met placebo en een afname in het aantal ziekenhuisopnames (OR 0,71 95% BI 0,41-1,25) in vergelijking met placebo.(6)

Wat is de number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Hypertensie – eindpunt sterfte: Er moeten 48 patiënten (gemiddelde leeftijd 83,6 jaar) worden behandeld met perindopril (indapamide 1,5 mg/dag + perindopril 2-4 mg/dag) gedurende 1,8 jaar, om 1 event (sterfte) meer te voorkomen dan met placebo.(4)

Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

De tijd tot effect voor de indicatie hypertensie bij het gebruik van perindopril (2-4 mg/dag) + indapamide (1,5 mg/dag) voor de preventie van sterfte kan binnen 1,8 jaar worden bereikt.(4)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Niet bekend.

Bijwerkingen en veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm. Hypotensie, hoest, (draai)duizeligheid zijn bijwerkingen die vaak (1-10%) kunnen optreden.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Niet bekend.

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten

Nee.

Delier

Nee.

Duizeligheid

(Draai)duizeligheid komt vaak voor (1-10%).

Valneiging en/of motorische functie

Bij de eerste gift van perindopril bij een bestaande behandeling met diuretica kan ernstige hypotensie optreden met vallen.

Sedatieve effecten

Nee.

Orthostatische effecten

Ernstige hypotensie bij de eerste gift bij al bestaande therapie met diuretica kan optreden.

Invloed op voedselinname

Vaak (1-10%) kunnen maagdarfstoornissen zoals braken, buikpijn, dyspepsie of smaakstoornissen optreden.

Hemostase

Zeer zelden (<0,01) kan een beroerte optreden (eventueel secundair, door overmatige hypotensie bij patiënten met meer kans hierop).

Cardiovasculaire bijwerkingen

Soms (1-10%) treden palpaties of tachycardie op. Zeer zelden (<0,01) kan een myocardinfarct, aritmie of angina pectoris optreden.

Cognitie

Niet bekend.

Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid

Bij een eerste gift van perindopril bij een bestaande behandeling met diuretica kan ernstige hypotensie optreden. Dit verhoogt het valrisico bij ouderen. (Prikkel)hoest en (draai)duizeligheid zijn vaak voorkomende bijwerking.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddel interacties?

Ja, perindopril heeft interacties met kalium(spaarders), RAAS-remmers/spironolacton + trimethoprim, diuretica, lithium, NSAID's, tricyclische antidepressiva, antipsychotica, anaesthetica of sympathomimetica.

Het interactiepotentieel is middel groot: klinisch relevante interacties met 5-10 geneesmiddelen(groepen).

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Ja, ACE-remmers kunnen (zelfs na stoppen) voor verergering van psoriasis zorgen.

Farmacokinetiek

De halfwaardetijd van perindopril is 1 uur, de terminale halfwaardetijd van de actieve metaboliet perindopriilaat is ongeveer 17 uur en dit is langer bij ouderen en bij hart- en nierinsufficiëntie. Perindopril wordt hoofdzakelijk via de nieren uitgescheiden als de actieve metaboliet perindopriilaat.

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Nee.

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Nee.

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

Nee.

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio?

Nee. De biologische beschikbaarheid is 65-70%, minder met voedselinname.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutische drug monitoring of lab controle gewenst?

Nee.

Dosis

Hypertensie: Ouderen:

Perindopril: 'arginine', 'tosilaat': beginnen met 2,5 mg 's ochtends, na 1 maand eventueel verhogen tot 5 mg 1x/dag en indien nodig vervolgens tot 10 mg 1x/dag;

Perindopril 'tert-butylamine': beginnen met 2 mg 's ochtends, na 1 maand eventueel verhogen tot 4 mg 1x/dag en indien nodig vervolgens tot 8 mg 1x/dag.

Hartfalen:

Perindopril:'arginine', 'tosilaat': begindosering 2,5 mg 's ochtends, eventueel na 2 weken verhogen tot 5 mg 1x/dag;

Perindopril:'tert-butylamine': begindosering 2 mg 's ochtends, eventueel na minimaal 2 weken verhogen tot 4 mg 1x/dag. Bij ernstig hartfalen en andere risicopatiënten

(verstoorde nierfunctie, gelijktijdige behandeling met diuretica en/of vasodilaterende middelen) onder nauwgezet toezicht instellen.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons?

Niet bekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Perindopril: 'arginine', 'tosilaat': aanbevolen dosering:

creatinineklaring: ≥ 60 ml/min: 5 mg per dag

30–60 ml/min: 2,5 mg per dag

15–30 ml/min: 2,5 mg om de dag

dialysepatiënten: 2,5 mg op de dialyседag (inname na de dialyse);

Perindopril: 'tert-butylamine': aanbevolen dosering:

creatinineklaring: ≥ 60 ml/min: 4 mg per dag

30–60 ml/min: 2 mg per dag

15–30 ml/min: 2 mg om de dag;

dialysepatiënten: 2 mg op de dag van de dialyse (inname na de dialyse).

Voor de indicatie hartfalen kan bij nierfunctiestoornissen geen algemene dosisaanbeveling worden gedaan.

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Nee.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening:

De tablet moet eenmaal daags oraal worden ingenomen en mag worden fijngemalen.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Niet bekend.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?

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.

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).

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?(2a,2b,2c)

Als de hypotensie symptomatisch wordt, kan er een dosisverlaging of een stopzetting van behandeling met perindopril nodig zijn.

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.

Hoest werd gerapporteerd bij het gebruik van ACE-remmers. De hoest is typisch niet-productief, persistent en verdwijnt na stopzetting van de behandeling.

Referenties

1. Ephor rapport: ACE-remmers voor hypertensie en hartfalen (herziene versie 3.2), december 2017. <http://www.ephor.nl/media/1387/ace-remmers-32-2017.pdf>
- 2a. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) perindopril-arginine: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3:0:SEARCH:NO::P0_DO_MAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,102894
- 2b. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) perindopril-tert-butylamine: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3:0:SEARCH:NO::P0_DO_MAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,101736
- 2c. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) Perindopril toсилаат: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3:0:SEARCH:NO::P0_DO_MAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,110719
3. Farmacotherapeutisch Kompas: Perindopril: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/p/perindopril#advies>
4. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008 May 1;358(18):1887-98.
5. Kasama S, Toyama T, Kumakura H, Takayama Y, Ichikawa S, Suzuki T, Kurabayashi M. Effects of perindopril on cardiac sympathetic nerve activity in patients with congestive heart failure: comparison with enalapril. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005 Aug;32(8):964-71.
6. Ferrari R. Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction Investigators. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study. *Arch Intern Med.* 2006 Mar 27;166(6):659-66.
7. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001 Sep 29;358(9287):1033-41.