

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Perindopril/Amlodipine Krka 2,85 mg/2,5 mg tabletten

Perindopril/Amlodipine Krka 5,7 mg/5 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Perindopril/Amlodipine Krka 2,85 mg/2,5 mg tabletten

Elke tablet bevat 2,85 mg perindopril tert-butylamine (overeenkomend met 2,38 mg perindopril) en 2,5 mg amlodipine (onder de vorm van amlodipinebesilaat).

Perindopril/Amlodipine Krka 5,7 mg/5 mg tabletten

Elke tablet bevat 5,7 mg perindopril tert-butylamine (overeenkomend met 4,76 mg perindopril) en 5 mg amlodipine (onder de vorm van amlodipinebesilaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Perindopril/Amlodipine Krka 2,85 mg/2,5 mg tabletten

Witte tot bijna witte, ronde, licht biconvexe tabletten met een schuine rand. Diameter: 5,5 mm.

Perindopril/Amlodipine Krka 5,7 mg/5 mg tabletten

Witte tot bijna witte, ronde, licht biconvexe tabletten met een schuine rand en een breukstreep aan één kant. Diameter: 7 mm. De breukstreep dient niet om de tablet te breken.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Perindopril/Amlodipine Krka is geïndiceerd voor de behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Oraal gebruik.

Perindopril/Amlodipine Krka 2,85 mg/2,5 mg is bedoeld als eerstelijns therapie bij patiënten met hypertensie.

De aanbevolen startdosering van Perindopril/Amlodipine Krka is 2,85 mg/2,5 mg eenmaal per dag.

Na minstens vier weken behandeling mag de dosering worden verhoogd tot 5,7 mg/5 mg eenmaal per dag bij patiënten bij wie de bloeddruk niet goed onder controle is met Perindopril/Amlodipine Krka 2,85 mg/2,5 mg.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2)

Perindopril/Amlodipine Krka is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 30 ml/min) (zie rubriek 4.3).

Bij patiënten met een matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 30 ml/min en 60 ml/min) bedraagt de aanbevolen startdosering van Perindopril/Amlodipine Krka 2,85 mg/2,5 mg om de twee dagen. Bij patiënten bij wie de bloeddruk niet goed onder controle is, mag de dosis van Perindopril/Amlodipine Krka 2,85 mg/2,5 mg eenmaal per dag worden ingenomen. Zo nodig, mag de dosering worden verhoogd bij patiënten die onvoldoende onder controle zijn. De gebruikelijke medische follow-up omvat controle van het creatinine en het kalium (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2)

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van Perindopril/Amlodipine Krka aan patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie.

Oudere patiënten (zie rubrieken 4.4 en 5.2)

De werkzaamheid en de veiligheid van Perindopril/Amlodipine Krka zijn aangetoond bij oudere mensen. Voorzichtigheid is geboden bij het starten van de behandeling afhankelijk van de nierfunctie. Na starten van de behandeling moet de nierfunctie worden gecontroleerd voor de dosering wordt verhoogd, vooral bij patiënten van 75 jaar en ouder. De gebruikelijke medische follow-up omvat controle van het creatinine en het kalium.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en de werkzaamheid van Perindopril/Amlodipine Krka zijn niet vastgesteld bij kinderen jonger dan 18 jaar. Er zijn geen gegevens voorhanden.

Wijze van toediening

De tablet van Perindopril/Amlodipine Krka moet in één keer worden ingenomen, bij voorkeur 's morgens en voor een maaltijd.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, voor ACE-remmers, voor dihydropyridinesderivaten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2 en 4.4),
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem bij een eerdere behandeling met ACE-remmers,
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem,
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6),
- Ernstige hypotensie,
- Shock, met inbegrip van cardiogene shock,
- Obstructie van het uitstroomkanaal van het linkerventrikel (bijv. hooggradige aortastenose),
- Hemodynamisch instabiel hartfalen na een acuut myocardinfarct,
- Concomitant gebruik van Perindopril/Amlodipine Krka met aliskiren bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
- Extracorporale behandeling waarbij bloed in contact komt met negatieve geladen oppervlakken (zie rubriek 4.5),
- Significante bilaterale nierarteriële stenose of nierarteriële stenose van een enkele werkende nier (zie rubriek 4.4).
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met perindopril mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie ook rubrieken 4.4 en 4.5).

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Speciale waarschuwingen

Overgevoeligheid/angio-oedeem:

Angio-oedeem van het gezicht, de extremiteiten, de lippen, de slijmvliezen, de tong, de glottis en/of de larynx is zelden gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met ACE-remmers waaronder perindopril (zie rubriek 4.8). Dat kan onverschillig wanneer tijdens de behandeling optreden. In dergelijke gevallen moet Perindopril/Amlodipine Krka meteen worden stopgezet en moet een geschikte monitoring worden gestart en voortgezet tot de symptomen volledig zijn verdwenen. Als de zwelling beperkt bleef tot het gezicht en de lippen, genas het probleem over het algemeen zonder behandeling, hoewel antihistaminica nuttig zijn geweest bij het verlichten van de symptomen.

Angio-oedeem met larynxoedeem kan fataal zijn. Bij aantasting van de tong, de glottis of de larynx wat luchtwegobstructie zou kunnen veroorzaken, moet meteen een spoedbehandeling worden gegeven. Die kan bestaan in toediening van adrenaline en/of openhouden van de luchtwegen. De patiënt moet onder nauwgezette medische supervisie blijven tot de symptomen volledig en gedurende lange tijd zijn verdwenen. Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem dat geen verband hield met een behandeling met ACE-remmers, kunnen een hoger risico op angio-oedeem lopen bij inname van Perindopril/Amlodipine Krka (zie rubriek 4.3).

Intestinaal angio-oedeem is zelden gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met ACE-remmers. Die patiënten vertoonden buikpijn (met of zonder nausea of braken); in sommige gevallen hadden ze vroeger geen angio-oedeem van het gezicht gehad en was de C1-esteraseremmerspiegel normaal. Het angio-oedeem werd gediagnosticeerd met onder meer een CT-scan van het abdomen, een echografie of bij chirurgie en de symptomen verdwenen na stopzetting van de ACE-remmer. Intestinaal angio-oedeem hoort bij de differentiële diagnose bij patiënten met buikpijn die een ACE-remmer innemen (zie rubriek 4.8).

De combinatie van perindopril met sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd wegens het verhoogde risico van angio-oedeem (zie rubriek 4.3). Behandeling met sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na het innemen van de laatste dosis perindopril worden ingesteld. Als de behandeling met sacubitril/valsartan wordt gestopt, mag er niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan met de behandeling met perindopril worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met NEP-remmers (bijv. racecadotril), mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en gliptinen (bijv. linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) kan leiden tot een verhoogd risico op angio-oedeem (bijv. zwelling van de luchtwegen of tong, met of zonder ademhalingsstoornis) (zie rubriek 4.5). Voorzorg is geboden bij het instellen van racecadotril, mTORremmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en gliptinen (bijv. linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) bij een patiënt die al een ACE-remmer gebruikt. Daarom is een zorgvuldige baten-risicobeoordeling nodig voordat behandeling met NEP-remmers (bijv. racecadotril) wordt gestart bij patiënten die perindopril gebruiken.

Anafylactoïde reacties tijdens LDL (lage-dichtheid-lipoproteïne)-afereze

Bij patiënten die ACE-remmers toegediend kregen tijdens lage-dichtheid-lipoproteïne (LDL)-afereze met dextraansulfaat werden zelden levensbedreigende anafylactoïde reacties gemeld. Deze reacties werden vermeden door de behandeling met ACE-remmers vóór elke afereze tijdelijk te onderbreken.

Anafylactoïde reacties tijdens desensibilisering:

Patiënten die een ACE-remmer krijgen tijdens een desensibiliseringskuur (bijv. gif van Hymenopterae) hebben anafylactoïde reacties vertoond. Bij die patiënten konden de reacties worden

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

vermeden bij tijdelijke onderbreking van de ACE-remmer, maar zijn ze opnieuw opgetreden als per ongeluk weer een ACE-remmer werd toegediend.

Hemodialysepatiënten:

Anafylactoïde reacties zijn gemeld bij patiënten die werden gedialyseerd met high flux-membranen en gelijktijdig werden behandeld met een ACE-remmer. Bij deze patiënten moet worden overwogen om een ander type dialysemembraan of een andere klasse antihypertensiva te gebruiken.

Neutropenie/agranulocytose/trombocytopenie/anemie:

Neutropenie, agranulocytose, trombocytopenie en anemie zijn gerapporteerd bij patiënten die ACE-remmers kregen. Bij patiënten met een normale nierfunctie zonder andere complicerende factoren treedt zelden neutropenie op. Uiterste voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Perindopril/Amlodipine Krka bij patiënten met een collageenbloedvatziekte, patiënten die worden behandeld met immunosuppressiva, allopurinol of procainamide, of een combinatie van die complicerende factoren, vooral als de nierfunctie verminderd is. Een aantal van die patiënten heeft ernstige infecties ontwikkeld, die in enkele gevallen niet hebben gereageerd op een intensieve behandeling met antibiotica. Als Perindopril/Amlodipine Krka bij dergelijke patiënten wordt gebruikt, is het raadzaam het aantal witte bloedcellen periodiek te controleren en de patiënten moeten de raad krijgen om tekenen van infectie (bijv. keelpijn, koorts) te melden.

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

Er zijn aanwijzingen dat concomitant gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en daling van de nierfunctie (met inbegrip van acuut nierfalen) verhoogt. Dubbele blokkade van het RAAS door gecombineerd gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt dan ook niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als een dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dat enkel gebeuren onder toezicht van een specialist en moeten de nierfunctie, de elektrolyten en de bloeddruk vaak worden gecontroleerd.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten mogen niet samen worden gebruikt bij patiënten met een diabetische nefropathie.

Primair hyperaldosteronisme:

Patiënten met een primair hyperaldosteronisme zullen over het algemeen niet reageren op antihypertensiva die werken via remming van het renine-angiotensinesysteem. Daarom wordt het gebruik van dit product niet aanbevolen.

Zwangerschap:

Perindopril/Amlodipine Krka mag niet worden gestart tijdens de zwangerschap. Tenzij voortzetting van Perindopril/Amlodipine Krka essentieel wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, overschakelen op een andere bloeddrukverlagende behandeling waarvan het veiligheidsprofiel bij gebruik tijdens de zwangerschap bewezen is. Als een zwangerschap wordt gediagnosticeerd, moet de behandeling met Perindopril/Amlodipine Krka onmiddellijk worden stopgezet en moet, zo nodig, een andere behandeling worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie

Perindopril/Amlodipine Krka is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 30 ml/min) (zie rubriek 4.3).

Bij patiënten met een matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 30 ml/min tot 60 ml/min)

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

bedraagt de aanbevolen startdosering van Perindopril/Amlodipine Krka 2,85 mg/2,5 mg om de twee dagen (zie rubriek 4.2). De gebruikelijke medische follow-up bij dergelijke patiënten omvat controle van het serumkalium en het serumcreatinine (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Bij sommige patiënten met een bilaterale nierarteriële stenose of een stenose van de slagader van een solitaire nier die werden behandeld met ACE-remmers, werd een stijging van het serumureum en serumcreatinine waargenomen. Die stijging was gewoonlijk reversibel na stopzetting van de behandeling. Die kans is vooral groot bij patiënten met nierinsufficiëntie. Als de patiënt tevens renovasculaire hypertensie vertoont, is er een hoog risico op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie. Sommige patiënten met hypertensie zonder duidelijke voorafbestaande ziekte van de nierbloedvaten hebben een stijging van het serumureum en het serumcreatinine vertoond, als perindopril tegelijk met een diureticum werd gegeven. Die stijging was gewoonlijk klein en van voorbijgaande aard. De kans is groter bij patiënten met een voorafbestaande nierinsufficiëntie.

Amlodipine mag bij patiënten met nierfalen in een normale dosering worden gebruikt. Een verandering van de plasmaconcentratie van amlodipine correleert niet met de mate van nierinsufficiëntie. Amlodipine wordt niet uitgedialyseerd.

Niertransplantatie

Aangezien er geen ervaring is met toediening van perindopril/amlodipine bij patiënten met een recente niertransplantatie, wordt een behandeling met Perindopril/Amlodipine Krka dan ook niet aanbevolen.

Renovasculaire hypertensie:

Er is een hoger risico op hypotensie en nierinsufficiëntie als een patiënt met een bilaterale nierarteriële stenose of een stenose van de slagader van een enkele werkende nier wordt behandeld met ACE-remmers (zie rubriek 4.3). Een behandeling met diuretica kan daartoe bijdragen. Verlies van nierfunctie kan optreden met slechts een lichte verandering van het serumcreatinine, zelfs bij patiënten met een unilaterale nierarteriële stenose.

Gebruik bij patiënten met een verminderde leverfunctie

Zelden zijn ACE-remmers in verband gebracht met een syndroom dat begint met cholestatische icterus en verergert naar een fulminante levernecrose en (soms) de dood. Het mechanisme van dat syndroom is niet bekend. Patiënten die Perindopril/Amlodipine Krka krijgen en geelzucht of een sterke stijging van de leverenzymen ontwikkelen, moeten Perindopril/Amlodipine Krka stopzetten en een geschikte medische follow-up krijgen (zie rubriek 4.8).

De halfwaardetijd van amlodipine neemt toe en de AUC-waarden zijn hoger bij patiënten met een verminderde leverfunctie.

Gebruik bij oudere mensen

Het starten en het verhogen van de dosering bij oudere mensen dienen met de nodige zorg te gebeuren, afhankelijk van de nierfunctie. De nierfunctie moet worden gecontroleerd voor verhoging van de dosering. De medische follow-up moet dan ook een controle van het kalium en het creatinine omvatten (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Voorzorgen bij gebruik

Hypertensieve crisis:

De veiligheid en de werkzaamheid van amlodipine bij een hypertensieve crisis zijn niet aangetoond.

Gebruik bij patiënten met hartfalen:

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met hartfalen.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Perindopril/Amlodipine Krka bij patiënten met congestief hartfalen, aangezien amlodipine het risico op latere cardiovasculaire accidenten en overlijden kan verhogen.

Hypotensie:

ACE-remmers kunnen een daling van de bloeddruk veroorzaken. Symptomatische hypotensie wordt zelden gezien bij patiënten met een ongecompliceerde hypertensie en treedt gemakkelijker op bij patiënten in volumedepletie, bijv. door behandeling met diuretica, een zoutarm dieet, dialyse, diarree of braken, en patiënten met een zeer reninedependente hypertensie (zie rubrieken 4.5 en 4.8). Bij patiënten met een hoog risico op symptomatische hypotensie moeten de bloeddruk, de nierfunctie en het serumkalium nauwgezet worden gevolgd tijdens behandeling met Perindopril/Amlodipine Krka.

Dat geldt ook voor patiënten met ischemisch hartlijden of cerebrovasculair lijden, bij wie een te sterke daling van de bloeddruk zou kunnen resulteren in een myocardinfarct of een cerebrovasculair accident.

Als hypotensie optreedt, moet de patiënt in liggende houding worden gelegd en moet hij zo nodig een intraveneus infuus van natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) krijgen. Een voorbijgaande hypotensieve respons is geen contra-indicatie voor verdere toediening. Gewoonlijk kan de behandeling zonder problemen worden voortgezet zodra de bloeddruk weer stijgt na volume-expansie.

Aorta- en mitralisklepstenose/hypertrofische cardiomyopathie:

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van ACE-remmers bij patiënten met een mitralisstenose of een obstructie van het uitstroomkanaal van het linkerventrikel zoals een aortastenose of hypertrofische cardiomyopathie.

Ras:

ACE-remmers veroorzaken vaker angio-oedeem bij zwarte dan bij niet-zwarte patiënten. ACE-remmers verlagen de bloeddruk misschien minder goed bij zwarte dan bij niet-zwarte mensen, mogelijk door een hogere prevalentie van lagereninestatus bij zwarten met hypertensie.

Hoest:

Hoest is gerapporteerd bij gebruik van perindopril/amlodipine. Het betreft typisch een persisterende hoest zonder sputumproductie, die verdwijnt na stopzetting van de behandeling. Bij de differentiële diagnose van hoest moet worden gedacht aan een door ACE-remmers veroorzaakte hoest.

Chirurgie/anesthesie:

Bij patiënten die een grote chirurgie ondergaan, of tijdens anesthesie met stoffen die hypotensie veroorzaken, kan perindopril de vorming van angiotensine II als gevolg van de compensatoire afgifte van renine blokkeren. Perindopril/Amlodipine Krka moet een dag voor de operatie worden stopgezet. Als hypotensie optreedt en aan dat mechanisme wordt toegeschreven, kan ze worden gecorrigeerd door volume-expansie.

Hyperkaliëmie:

Verhogingen van het serumkalium zijn waargenomen bij sommige patiënten die werden behandeld met ACE-remmers, waaronder perindopril. Risicofactoren voor de ontwikkeling van hyperkaliëmie zijn onder meer die met nierinsufficiëntie, verslechtering van de nierfunctie, leeftijd (> 70 jaar), diabetes mellitus, bijkomende voorvallen, in het bijzonder dehydratatie, acute cardiale decompensatie, metabole acidose en gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica. (bijv. spironolacton, eplerenon, triamteren of amiloride, alleen of in combinatie), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers; of die patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken die verband houden met een verhoging van het serumkalium (bijv. heparine, andere ACE-remmers, angiotensine-II-antagonisten, acetylsalicylzuur ≥ 3 g / dag, COX-2-remmers en niet-selectieve NSAID's, immunosuppressiva zoals

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

ciclosporine of tacrolimus), trimethoprim of co-trimoxazol, ook bekend als trimethoprim / sulfamethoxazol en vooral aldosteronantagonisten). Het gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica of kaliumbevattende zoutvervangers, vooral bij patiënten met een verminderde nierfunctie, kan leiden tot een significante verhoging van het serumkalium. Hyperkaliëmie kan ernstige, soms fatale aritmieën veroorzaken. Als gelijktijdig gebruik van Perindopril/Amlodipine Krka en een van de bovengenoemde middelen geschikt wordt geacht, dienen deze met voorzichtigheid te worden gebruikt en met regelmatige controle van het serumkalium (zie rubriek 4.5).

Diabetespatiënten

Bij diabetespatiënten die worden behandeld met orale antidiabetica of insuline, moet de glykemiecontrole nauwgezet worden gevolgd tijdens de eerste maand van behandeling met Perindopril/Amlodipine Krka (zie rubriek 4.5).

Kaliumsparende geneesmiddelen, kaliumsupplementen of kaliumhoudend vervangzout:

De combinatie van Perindopril/Amlodipine Krka en kaliumsparende geneesmiddelen, kaliumsupplementen of kaliumhoudend vervangzout wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Natrium:

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet en is dus essentieel 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Gegevens van klinische studies hebben aangetoond dat een dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) door gecombineerd gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren gepaard gaat met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie (met inbegrip van acuut nierfalen) in vergelijking met één enkele RAAS-remmer (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd omdat dit het risico op angio-oedeem verhoogt (zie rubriek 4.3 en 4.4).

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

Geneesmiddelen die hyperkaliëmie veroorzaken:

Sommige geneesmiddelen of therapeutische klassen kunnen het risico op hyperkaliëmie verhogen: aliskiren, kaliumzouten, kaliumsparende diuretica, ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten, NSAID's, heparines, immunosuppressiva zoals ciclosporine en tacrolimus, trimethoprim en een vaste combinatie met sulfamethoxazol (cotrimoxazol). De combinatie van Perindopril/Amlodipine Krka kan het risico op hyperkaliëmie verhogen (zie rubriek 4.4). Daarom wordt de combinatie van Perindopril/Amlodipine Krka en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Indien gelijktijdig gebruik aangewezen is, moeten ze met voorzorg en frequente controle van de serumkaliumspiegel gebruikt worden.

Concomitant gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3):

Aliskiren:

PI_Text049664_3	- Updated:	Page 8 of 25
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Bij patiënten met diabetes of een verminderde nierfunctie is er een hoger risico op hyperkaliëmie, verslechtering van de nierfunctie en cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

Extracorporale behandeling

Een extracorporale behandeling waarbij bloed in contact komt met negatief geladen oppervlakken, zoals dialyse of hemofiltratie met bepaalde 'high flux'-membranen (bijv. polyacrylonitrilemembranen) en LDL-aferese met dextraansulfaat gezien het verhoogde risico op ernstige anafylactoïde reacties (zie rubriek 4.3). Als zo'n behandeling vereist is, moet worden overwogen om een ander type dialysemembraan of een andere klasse van antihypertensiva te gebruiken.

Sacubitril/valsartan:

Gelijktijdig gebruik van perindopril met sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd, aangezien de gelijktijdige remming van neprilysine (NEP) en ACE het risico op angio-oedeem kan verhogen. Sacubitril/valsartan mag pas 36 uur na inname van de laatste dosis perindopriltherapie worden gestart. De behandeling met perindopril mag pas 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Concomitant gebruik wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4):

Estramustine:

Risico op meer bijwerkingen zoals angioneurotisch oedeem (angio-oedeem).

Kaliumsparende diuretica (bijv. triamteren en amiloride) of kalium zouten:

Hyperkaliëmie (mogelijk dodelijk), met name samen met verminderde nierfunctie (additieve hyperkaliëmische effecten). ACE-remmers mogen niet in verband worden gebracht met hyperkaliëmische stoffen, behalve bij hypokaliëmie.

De combinatie van Perindopril/Amlodipine Krka met de bovengenoemde geneesmiddelen wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Als gelijktijdig gebruik toch is geïndiceerd, dienen de middelen voorzichtig gebruikt te worden en moeten de serumkaliumspiegels regelmatig gecontroleerd worden. Voor gebruik van spironolacton bij hartfalen, zie hieronder.

Lithium:

Een reversibele stijging van de serumlithiumconcentraties en toxiciteit zijn gerapporteerd bij concomitante toediening van lithium met ACE-remmers. Gebruik van Perindopril/Amlodipine Krka met lithium wordt niet aanbevolen, maar als de combinatie noodzakelijk blijkt te zijn, moet de serumlithiumspiegel zorgvuldig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Dantroleen (infusie):

Bij dieren zijn letale ventrikelfibrillatie en cardiovasculaire collaps waargenomen in samenhang met hyperkaliëmie na toediening van verapamil en intraveneus dantroleen. Gezien het risico op hyperkaliëmie wordt aanbevolen gelijktijdige toediening van Perindopril/Amlodipine Krka, dat amlodipine, een calciumantagonist, bevat, te mijden bij patiënten die gevoelig zijn voor maligne hyperthermie en bij de behandeling van maligne hyperthermie.

Concomitant gebruik waarbij special zorg vereist is:

Antidiabetica (insuline, orale antidiabetica):

Volgens epidemiologische onderzoeken kan concomitante toediening van ACE-remmers en antidiabetica (insuline, orale antidiabetica) het bloedglucoseverlagende effect van die laatste versterken, waardoor er een risico is op hypoglykemie. Dat fenomeen deed zich vooral voor tijdens de

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

eerste weken van de gecombineerde behandeling en bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Baclofen:

Verhoogd antihypertensief effect. Controleer de bloeddruk en pas de dosering van het antihypertensivum zo nodig aan.

Niet-kaliumsparende diuretica:

Bij patiënten die diuretica krijgen, en vooral patiënten met een volume- en/of zoutdepletie kan de bloeddruk te sterk dalen na het starten van een behandeling met een ACE-remmer. De mogelijkheid van hypotensieve effecten kan worden verminderd door het diureticum stop te zetten of door de volume- of zoutinname te verhogen voor het starten van Perindopril/Amlodipine Krka.

Bij patiënten met hypertensie die worden behandeld met diuretica en daardoor misschien een zout- of volumedepletie vertonen, moet het diureticum worden stopgezet voor Perindopril/Amlodipine Krka wordt gestart. Daarna kan een niet-kaliumsparend diureticum worden hervat. De nierfunctie (serumcreatinine) moet worden gecontroleerd tijdens de eerste weken van behandeling met Perindopril/Amlodipine Krka.

Kaliumsparende diuretica (eplerenon, spironolacton):

Met eplerenon of spironolacton in een dosering van 12,5 mg tot 50 mg per dag en een ACE-remmer in lage dosering:

Bij patiënten met hartfalen NYHA-klasse II-IV met een ejectiefractie < 40% die voordien werden behandeld met ACE-remmers en lisdiuretica, is er een risico op hyperkaliëmie, die dodelijk kan zijn, vooral als de aanbevelingen voor het voorschrijven van Perindopril/Amlodipine Krka niet worden gevolgd.

Voor Perindopril/Amlodipine Krka wordt gestart, moeten hyperkaliëmie en nierinsufficiëntie worden uitgesloten. Een nauwgezette monitoring van het serumkalium en het serumcreatinine wordt aanbevolen: tijdens de eerste maand van de behandeling eenmaal per week en daarna maandelijks.

Niet-steroidale ontstekingsremmers (NSAID's) met inbegrip van aspirine ≥ 3 g/dag:

Bij gelijktijdige toediening van ACE-remmers en niet-steroidale ontstekingsremmers (d.w.z. acetylsalicylzuur in een ontstekingsremmende dosering, COX-2-remmers en niet-selectieve NSAID's) kan het antihypertensieve effect afnemen. Concomitant gebruik van Perindopril/Amlodipine Krka en NSAID's kan leiden tot een hoger risico op verslechtering van de nierfunctie, met inbegrip van acuut nierfalen, en een stijging van het serumkalium, vooral in geval van een voorafbestaande nierinsufficiëntie. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van de combinatie, vooral bij ouderen. De patiënten moeten voldoende vocht krijgen en er moet worden overwogen om de nierfunctie te controleren na het starten van de concomitante behandeling en daarna periodiek.

Ciclosporine

Hyperkaliëmie kan voorkomen tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en ciclosporine. Controle van de serumkaliumspiegel wordt aanbevolen.

Heparine

Hyperkaliëmie kan voorkomen tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en heparine. Controle van de serumkaliumspiegel wordt aanbevolen.

Racecadotril

Van ACE-remmers (bijv. perindopril) is bekend dat ze angio-oedeem veroorzaken. Dit risico kan verhoogd zijn bij gelijktijdig gebruik met racecadotril (een geneesmiddel tegen acute diarree) (zie rubriek 4.4).

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus):

Patiënten die tevens een mTOR-remmer innemen, kunnen een hoger risico op angio-oedeem lopen (zie rubriek 4.4).

Gliptines (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine):

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

CYP3A4-inducerende geneesmiddelen:

Bij gelijktijdige toediening van bekende inductoren van CYP3A4 kan de plasmaconcentratie van amlodipine variëren. Daarom dient de bloeddruk bewaakt te worden en dosisregulering overwogen te worden, zowel tijdens als na gelijktijdige medicatie, in het bijzonder met sterke CYP3A4-inductoren (bv. rifampicine, Hypericum perforatum).

CYP3A4-remmers:

Concomitant gebruik van amlodipine en sterke of matige van CYP3A4-remmers (proteaseremmers, azolantimycotica, macroliden zoals erytromycine en claritromycine, verapamil en diltiazem) kan de blootstelling aan amlodipine significant verhogen. De klinische gevolgen van die FK variaties kunnen meer uitgesproken zijn bij ouderen. Klinische monitoring en aanpassing van de dosering van Perindopril/Amlodipine Krka kunnen dus vereist zijn.

Er is een hoger risico op hypotensie bij patiënten die claritromycine krijgen samen met amlodipine. Een nauwgezette observatie van de patiënten wordt aanbevolen als amlodipine samen met claritromycine wordt toegediend.

Concomitant gebruik, waarbij wat voorzichtigheid geboden is:

Antihypertensiva (zoals bètablokkers) en vasodilatoren:

Concomitant gebruik van die geneesmiddelen kan de hypotensieve effecten van Perindopril/Amlodipine Krka versterken. Concomitant gebruik met nitroglycerine en andere nitraten of vasodilatoren kan de bloeddruk verder doen dalen en daarom is voorzichtigheid geboden.

Tricyclische antidepressiva/antipsychotica/anesthetica

Concomitant gebruik van bepaalde anesthetica, tricyclische antidepressiva en antipsychotica met Perindopril/Amlodipine Krka kan resulteren in een verdere daling van de bloeddruk.

Sympathicomimetica:

Sympathicomimetica kunnen de antihypertensieve effecten van Perindopril/Amlodipine Krka verminderen.

Corticosteroïden, tetracosactide:

Vermindering van het antihypertensieve effect (zout- en waterretentie door corticosteroïden).

Alfablokkers (prazosine, alfuzosine, doxazosine, tamsulosine, terazosine):

Verhoogd antihypertensief effect en hoger risico op orthostatische hypotensie.

Amifostine:

Kan het antihypertensieve effect van amlodipine potentiëren.

Goud:

Nitritoïde reacties (symptomen omvatten blozen van het gezicht, nausea, braken en hypotensie) zijn

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

zelden gerapporteerd bij patiënten die tegelijkertijd werden behandeld met injecteerbaar goud (natriumaurothiomalaat) en een ACE-remmer zoals perindopril.

Grapefruit:

Toediening van Perindopril/Amlodipine Krka met grapefruit of grapefruitsap wordt niet aanbevolen aangezien de biologische beschikbaarheid van amlodipine bij sommige patiënten kan toenemen, waardoor de bloeddrukverlagende effecten toenemen.

Tacrolimus:

Er is een risico op hogere bloedspiegels van tacrolimus bij gelijktijdige toediening met amlodipine. Om tacrolimustoxiciteit te vermijden, moeten de bloedspiegels van tacrolimus worden gecontroleerd bij patiënten die tevens amlodipine krijgen, en moet de dosering van tacrolimus dienovereenkomstig worden aangepast.

Mechanistisch doelwit van Rapamycin (mTOR)-remmers:

mTOR-remmers zoals sirolimus, temsirolimus en everolimus zijn CYP3A-substraten. Amlodipine is een zwakke CYP3A-remmer. Bij gelijktijdig gebruik van mTOR-remmers kan amlodipine de blootstelling aan mTOR-remmers verhogen.

Ciclosporine:

Er zijn geen onderzoeken naar medicamenteuze interacties met ciclosporine en amlodipine uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers of andere populaties behalve bij patiënten met een niertransplantaat. Bij die laatste werd een variabele stijging van de dalconcentratie van ciclosporine (gemiddeld 0% - 40%) waargenomen. Er moet worden overwogen om de ciclosporinespiegels te volgen bij patiënten met een niertransplantaat die tevens amlodipine krijgen, en zo nodig moet de dosering van ciclosporine worden verlaagd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Gezien de effecten van de individuele componenten van het combinatiepreparaat op de zwangerschap en de melkproductie:

wordt Perindopril/Amlodipine Krka niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap is Perindopril/Amlodipine Krka gecontra-indiceerd tijdens het tweede en het derde trimester van de zwangerschap.

Perindopril/Amlodipine Krka wordt niet aanbevolen tijdens de periode van borstvoeding. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Perindopril/Amlodipine Krka moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Zwangerschap

Met betrekking tot perindopril:

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

De epidemiologische gegevens over het risico op teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap zijn niet conclusief. Een lichte stijging van het risico kan evenwel niet worden uitgesloten. Tenzij verdere toediening van een ACE-remmer essentieel wordt

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, worden overgeschakeld op andere antihypertensiva waarvan het veiligheidsprofiel bij gebruik tijdens de zwangerschap bewezen is. Als een zwangerschap wordt gediagnosticeerd, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk worden stopgezet en moet, zo nodig, een andere behandeling worden gestart.

Het is bekend dat blootstelling aan een behandeling met ACE-remmers tijdens het tweede en het derde trimester bij de mens foetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, tragere verbening van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) veroorzaakt (zie rubriek 5.3).

Bij blootstelling aan een ACE-remmer tijdens het tweede zwangerschapstrimester wordt een echografische controle van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

Zuigelingen van wie de moeders ACE-remmers hebben ingenomen, moeten nauwgezet worden gevolgd op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Met betrekking tot amlodipine:

De veiligheid van amlodipine bij zwangere vrouwen is niet vastgesteld.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken met hoge doseringen (zie rubriek 5.3). Gebruik tijdens de zwangerschap wordt enkel aanbevolen als er geen veiliger alternatief is en als de ziekte zelf een hoger risico inhoudt voor moeder en foetus.

Borstvoeding:

Met betrekking tot perindopril:

Aangezien er geen informatie voorhanden is over het gebruik van perindopril tijdens de periode van borstvoeding, wordt perindopril niet aanbevolen en zijn andere behandelingen waarvan het veiligheidsprofiel tijdens de periode van borstvoeding beter is aangetoond, te verkiezen, vooral bij borstvoeding van een pasgeboren of te vroeg geboren baby.

Met betrekking tot amlodipine:

Amlodipine wordt uitgescheiden in moedermelk. Het deel van de aan de moeder toegediende dosis dat de zuigeling binnenkrijgt wordt geschat met een interkwartiel bereik van 3-7%, met een maximum van 15%. Het effect van amlodipine op zuigelingen is niet bekend. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met amlodipine moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid:

Met betrekking tot perindopril:

Er was geen effect op het voortplantingsvermogen of de vruchtbaarheid.

Met betrekking tot amlodipine:

Reversibele biochemische veranderingen van het kopje van de spermatozoa zijn gerapporteerd bij sommige patiënten die werden behandeld met calciumantagonisten. Er zijn onvoldoende klinische gegevens over het mogelijke effect van amlodipine op de vruchtbaarheid. In een studie bij ratten werden negatieve effecten waargenomen op de vruchtbaarheid van de mannetjesdieren (zie rubriek 5.3).

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

Er is geen onderzoek verricht naar de effecten van perindopril/amlodipine op de rijvaardigheid en het

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

vermogen om machines te gebruiken.

Perindopril en amlodipine kunnen lichte of matige invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. Als de patiënt duizelig, moe, vermoeid of misselijk is of hoofdpijn heeft, kan dat negatieve invloed hebben op het reactievermogen. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Perindopril/Amlodipine Krka, vooral bij het starten van de behandeling.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van perindopril/amlodipine werd geëvalueerd in een gecontroleerde studie van 6 maanden bij 1771 patiënten, van wie er 887 perindopril/amlodipine kregen, een gecontroleerde studie van 6 weken bij 837 patiënten, van wie er 279 perindopril/amlodipine kregen, en een placebogecontroleerde studie van 8 weken bij 1581 patiënten, van wie er 249 perindopril/amlodipine kregen.

In die klinische studies werden geen significante nieuwe bijwerkingen waargenomen met de combinatie in vergelijking met de bekende effecten van perindopril en amlodipine alleen.

De frequentste bijwerkingen in de klinische studies waren duizeligheid, hoest en oedeem.

De bijwerkingen die eerder werden gerapporteerd in klinische studies en/of de postmarketingbewaking met één van de individuele bestanddelen van perindopril/amlodipine, worden opgesomd in de volgende tabel, omdat ze ook zouden kunnen optreden met de vaste combinatie.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen bij behandeling met Perindopril/Amlodipine, perindopril of amlodipine apart en worden opgesomd volgens het lichaamssysteem (MedDRA-classificatie) en de frequentie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA-systeem-orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie		
		Perindopril / Amlodipine	Amlodipine	Perindopril
Infecties en parasitaire aandoeningen	Rinitis	–	Soms	Zeer zelden
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Eosinofilie	–	–	Soms*
	Leukopenie/neutropenie (zie rubriek 4.4)	–	Zeer zelden	Zeer zelden
	Agranulocytose of pancytopenie (zie rubriek 4.4)	–	–	Zeer zelden
	Trombocytopenie (zie rubriek 4.4)		Zeer zelden	Zeer zelden
	Hemolytische anemie enzymspecifiek bij patiënten met een congenitale G-6PDH-deficiëntie (zie rubriek 4.4)	–	–	Zeer zelden

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid	–	Zeer zelden	Soms
Endocriene aandoeningen	Syndroom van ongepaste secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)	–	–	Zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperkaliëmie (zie rubriek 4.4)	Soms	–	Soms*
	Hyperglykemie	Soms	Zeer zelden	–
	Hyponatriëmie	–	–	Soms*
	Hypoglykemie (zie rubrieken 4.4 en 4.5)	–	–	Soms*
Psychische stoornissen	Stemmingsstoornis (met inbegrip van angst)	–	Soms	Soms
	Insomnia	–	Soms	–
	Depressie	–	Soms	Soms
	Slaapstoornis	–	–	Soms
	Verwardheid	–	Zelden	Zeer zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid (vooral in het begin van de behandeling)	Vaak	Vaak	Vaak
	Hoofdpijn (vooral in het begin van de behandeling)	–	Vaak	Vaak
	Slaperigheid (vooral in het begin van de behandeling)	–	Vaak	Soms*
	Dysgeusie	–	Soms	Vaak
	Paresthesie	–	Soms	Vaak
	Syncope	–	Soms	Soms*
	Hypesthesie	–	Soms	–
	Tremor	–	Soms	–
	Hypertonie	–	Zeer zelden	–
	Perifere neuropathie	–	Zeer zelden	–
	Cerebrovasculair accident mogelijk als gevolg van een te sterke hypotensie bij hoogrisicopatiënten (zie rubriek 4.4)	–	–	Zeer zelden
	Extrapiramidale stoornis (extrapiramidaal syndroom)	–	Niet bekend	–
Oogaandoeningen	Gezichtsstoornis	–	Vaak	Vaak
	Diplopie	–	Vaak	–
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Tinnitus	–	Soms	Vaak
	Vertigo	–	–	Vaak
Hartaandoeningen	Hartkloppingen	–	Vaak	Soms*
	Tachycardie	–	–	Soms*
	Angina pectoris	–	–	Zeer zelden

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

	Myocardinfarct, mogelijk als gevolg van een te sterke hypotensie bij hoogrisicopatiënten (zie rubriek 4.4)	–	Zeer zelden	Zeer zelden
	Ritmestoornis (met inbegrip van bradycardie, ventrikeltachycardie en atriumfibrillatie)	–	Soms	Zeer zelden
Bloedvataandoeningen	Blozen	–	Vaak	Zelden
	Hypotensie (en effecten als gevolg van hypotensie)	–	Soms	Vaak
	Vasculitis	–	Zeer zelden	Soms*
	Raynaud-fenomeen	–	–	Niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoest	Vaak	Soms	Vaak
	Dyspneu	–	Vaak	Vaak
	Bronchospasme	–	–	Soms
	Eosinofiele pneumonie	–	–	Zeer zelden
Maag-darmstelselaandoeningen	Buikpijn	–	Vaak	Vaak
	Nausea	–	Vaak	Vaak
	Braken	–	Soms	Vaak
	Dyspepsie	–	Vaak	Vaak
	Diarree	–	Vaak	Vaak
	Constipatie	–	Vaak	Vaak
	Verandering van stoelgangspatroon	–	Vaak	–
	Droge mond	–	Soms	Soms
	Tandvleeshyperplasie	–	Zeer zelden	–
	Pancreatitis	–	Zeer zelden	Zeer zelden
	Gastritis	–	Zeer zelden	–
		–	Zeer zelden	–
Lever- en galaandoeningen	Hepatitis, geelzucht	–	Zeer zelden	–
	Cytolytische of cholestatische hepatitis (zie rubriek 4.4)	–	–	Zeer zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash, exantheem	–	Soms	Vaak
	Pruritus	–	Soms	Vaak
	Hyperhidrose	–	Soms	Soms
	Alopecia	–	Soms	–
	Purpura	–	Soms	–
	Verkleuring van de huid	–	Soms	–
	Pemfigoïd	–	–	Soms*
	Angio-oedeem van het gezicht, de extremiteiten, de lippen, de	–	Zeer zelden	Soms

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

	slijmvliezen, de tong, de glottis en/of de larynx (zie rubriek 4.4)			
	Urticaria	–	Soms	Soms
	Fotosensitiviteitsreactie	–	Zeer zelden	Soms*
	Erythema multiforme	Soms	Zeer zelden	Zeer zelden
	Quincke-oedeem	–	Zeer zelden	–
	Stevens-Johnsonsyndroom	–	Zeer zelden	–
	Exfoliatieve dermatitis	–	Zeer zelden	–
	Toxische epidermale necrolyse		Niet bekend	–
	Verergering van psoriasis	–	–	Zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Rugpijn	–	Soms	–
	Gewrichtszwelling (enkelzwelling)	–	Vaak	–
	Spierspasmen	–	Vaak	Vaak
	Gewrichtspijn, spierpijn	–	Soms	Soms*
Nier- en urinewegaandoeningen	Urinelozingsstoornis, nycturie, pollakisurie	–	Soms	–
	Nierinsufficiëntie	–	–	Soms
	Acuut nierfalen	–	–	Zelden
	Anurie/oligurie			Zelden
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Erectiestoornissen	–	Soms	Soms
	Gynaecomastie	–	Soms	–
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Perifeer oedeem	Vaak	–	Soms*
	Oedeem	–	Zeer vaak	–
	Vermoeidheid	Soms	Vaak	–
	Zwakte	–	Soms	Vaak
	Pijn in de borstkas	–	Soms	Soms*
	Malaise	–	Soms	Soms*
	Pijn	–	Soms	–
	Pyrexie	–	–	Soms*
Onderzoeken	Gewichtstoename, gewichtsdeling	–	Soms	–
	Verhoogd serumureum	–	–	Soms*
	Verhoogd serumcreatinine	–	–	Soms*
	Verhoogd bilirubinegehalte	–	–	Zelden
	Verhoogde leverenzymen	–	Zeer zelden	Zelden
	Gedaald hemoglobine en gedaald hematocriet	–	–	Zeer zelden
Letsels, intoxicaties en	Vallen	–	–	Soms*

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

verrichtingscomplicaties				
---------------------------------	--	--	--	--

** Frequentie berekend op grond van de bijwerkingen die spontaan werden gerapporteerd in klinische studies.*

Aanvullende informatie over de combinatie perindopril/amlodipine:

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie van 8 weken is perifeer oedeem, een bekende bijwerking van amlodipine, minder vaak opgetreden bij de patiënten die de combinatie perindopril 3,5 mg/amlodipine 2,5 mg kregen, dan bij de patiënten die amlodipine 5 mg alleen kregen (respectievelijk 1,6% en 4,9%).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er is geen ervaring met overdosering van Perindopril/Amlodipine.

De ervaring met een opzettelijke overdosering van amlodipine bij de mens is beperkt.

Symptomen: volgens de beschikbare gegevens kan een sterke overdosering leiden tot overmatige perifere vasodilatatie en mogelijk reflextachycardie. Er zijn gevallen van sterke en waarschijnlijk langdurige systemische hypotensie gaande tot shock met fatale afloop gerapporteerd.

Niet-cardiogeen longoedeem is zelden gemeld als gevolg van een overdosis amlodipine die zich kan manifesteren met een vertraagde aanvang (24-48 uur na inname) en waarbij beademingsondersteuning nodig is. Vroegtijdige reanimatiemaatregelen (inclusief vochttophopping) om de perfusie en het hartminuutvolume op peil te houden, kunnen precipiterende factoren zijn.

Behandeling: een klinisch significante hypotensie door overdosering van amlodipine vergt een actieve cardiovasculaire ondersteuning met frequente monitoring van de hart- en de ademhalingsfunctie, hoogstand van de extremiteiten en aandacht voor het circulerende vochtvolume en het urinedebiet.

Een vasoconstrictor kan helpen bij het herstellen van de vaattonus en de bloeddruk op voorwaarde dat er geen contra-indicatie is voor het gebruik ervan. Intraveneus calciumgluconaat kan nuttig zijn om het effect van blokkade van de calciumkanalen op te heffen.

Een maagspoeling kan in sommige gevallen nuttig zijn. Bij gezonde vrijwilligers verlaagde inname van actieve kool tot 2 uur na toediening van amlodipine 10 mg de snelheid van absorptie van amlodipine. Aangezien amlodipine sterk eiwitgebonden is, zal dialyse waarschijnlijk niet helpen.

Er zijn beperkte gegevens over overdosering van perindopril bij de mens. Symptomen bij overdosering van ACE-remmers zijn hypotensie, circulatoire shock, elektrolytenstoornissen, nierfalen, hyperventilatie, tachycardie, hartkloppingen, bradycardie, duizeligheid, angst en hoesten.

PI_Text049664_3	- Updated:	Page 18 of 25
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

De aanbevolen behandeling van een overdosering is intraveneuze toediening van een fysiologische zoutoplossing. Als hypotensie optreedt, moet de patiënt in shockpositie worden gelegd. Zo beschikbaar, kan een behandeling met een infuus van angiotensine II en/of intraveneuze catecholamines worden overwogen. Perindopril kan door hemodialyse uit de systemische bloedbaan worden verwijderd (zie rubriek 4.4). Pacemakertherapie is geïndiceerd in geval van een therapieresistente bradycardie. De vitale tekenen, de serumelektrolyten en het serumcreatinine moeten continu worden gecontroleerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: stoffen die inwerken op het renine-angiotensinesysteem, ACE-remmers en calciumantagonisten, ATC-code: C09BB04.

Werkingsmechanisme

Perindopril/Amlodipine Krka combineert twee antihypertensieve bestanddelen met complementaire mechanismen om de bloeddruk te controleren bij patiënten met essentiële hypertensie: amlodipine behoort tot de klasse van de calciumantagonisten en perindopril tot de klasse van angiotensineconverterendenzymremmers.

De combinatie van die stoffen heeft een additief antihypertensief effect.

Farmacodynamische effecten

Perindopril:

Perindopril remt het enzym dat angiotensine I omzet in angiotensine II (ACE, angiotensineconverterend enzym). Het converterend enzym of kinase is een exopeptidase, dat angiotensine I omzet in het vaatvernauwende angiotensine II en dat de afbraak van het vaatverwijdende bradykinine tot een inactieve heptapeptide veroorzaakt. Remming van ACE resulteert in een daling van de plasmaconcentratie van angiotensine II, waardoor de plasmarenineactiviteit stijgt (door remming van de negatieve terugkoppeling op de renineafgifte) en een verminderde secretie van aldosteron. Aangezien ACE bradykinine inactieveert, resulteert remming van ACE ook in een verhoogde activiteit van het circulerende en de lokale kallikreïne-kininesystemen (en dus ook activering van het prostaglandinesysteem). Het is mogelijk dat dat mechanisme bijdraagt tot de bloeddrukverlagende werking van ACE-remmers en gedeeltelijk verantwoordelijk is voor bepaalde bijwerkingen ervan (bijv. hoest).

Perindopril werkt via zijn actieve metaboliet, perindoprilalaat. De andere metabolieten blijken de ACE-activiteit in vitro niet te remmen.

Amlodipine:

Amlodipine remt de instroom van calciumionen. Het is een calciumantagonist van de dihydropyridinegroep (trage calciumkanaalblokker of calciumantagonist). Amlodipine remt de transmembraneuze instroom van calciumionen in het hart en de gladde spieren van de bloedvaten.

Het mechanisme van de antihypertensieve werking van amlodipine is een direct relaxerend effect op de gladde spieren van de bloedvaten. Het precieze mechanisme via hetwelk amlodipine angina pectoris verlicht, is nog niet heel duidelijk, maar amlodipine vermindert de totale ischemische belasting door de volgende twee effecten:

- Amlodipine verwijdert de perifere arterioli en vermindert zo de totale perifere weerstand (nabelasting) waar het hart tegen moet pompen. Aangezien de hartfrequentie stabiel blijft, vermindert de ontlasting van het hart het energieverbruik door en de zuurstofnood van het

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

- myocard.
- Het werkingsmechanisme van amlodipine omvat waarschijnlijk ook dilatatie van de kransslagaders en de coronaire arterioli zowel in normale als in ischemische gebieden. Die dilatatie verhoogt de zuurstoftoevoer naar het myocard bij patiënten met coronaire spasmen (Prinzmetal- of variant-angina pectoris).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Perindopril/Amlodipine:

In een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde factoriële studie met parallelle groepen van 8 weken bij 1581 patiënten met lichte tot matige hypertensie verminderde perindopril 3,5 mg/amlodipine 2,5 mg (gelijk aan Perindopril/Amlodipine Krka 2,85 mg/2,5 mg) de gemiddelde systolische en diastolische bloeddruk (SBP/DBP) klinisch en statistisch significant met 22,0/13,6 mmHg in vergelijking met de placebo (14,2/9,3 mmHg), perindopril 3,5 mg (16,3/9,7 mmHg) en amlodipine 2,5 mg (16,0/10,3 mmHg) ($p < 0,001$ voor alle vergelijkingen).

In een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, vergelijkende studie van 6 maanden werden 1774 patiënten met een lichte tot matige hypertensie gerandomiseerd naar hetzij perindopril 3,5 mg/amlodipine 2,5 mg (gelijk aan Perindopril/Amlodipine Krka 2,85 mg/2,5 mg), dosering die daarna werd verhoogd naar 7 mg/5 mg (gelijk aan Perindopril/Amlodipine Krka 5.7 mg/5 mg) en vervolgens naar 14 mg/10 mg en daarna naar 14 mg/10 mg plus indapamide 1,5 mg hetzij valsartan plus amlodipine (valsartan 80 mg, daarna verhoogd naar 160 mg en dan naar valsartan/amlodipine 160 mg/5 mg en vervolgens naar valsartan/amlodipine 160 mg/10 mg).

Na 3 maanden waren de SBD en de DBD klinisch en statistisch significant meer gedaald met perindopril/amlodipine (gemiddeld met respectievelijk 25,9 en 16,9 mmHg) dan met valsartan/amlodipine (gemiddeld met respectievelijk 23,6 en 15,5 mmHg) ($p < 0,001$ voor alle vergelijkingen). De bloeddruk was goed onder controle bij 56,4% van de patiënten die werden behandeld met perindopril/amlodipine, en bij 49,0% van de patiënten die werden behandeld met valsartan/amlodipine ($p = 0,002$). Het percentage responders bedroeg respectievelijk 87,4% en 81,6% ($p < 0,001$). De bloeddruk daalde dus meer en het responspercentage was hoger met perindopril/amlodipine dan met valsartan/amlodipine. Dat effect werd waargenomen vanaf de 1e maand en bleef gehandhaafd bij alle consultaties tot 6 maanden. Die resultaten werden ook bevestigd bij automatische bloeddrukmonitoring gedurende 24 uur in een subgroep van 1029 patiënten. Na 3 en 6 maanden waren de 24 uurs-SBD en de 24 uurs-DBD meer gedaald met perindopril/amlodipine (respectievelijk 15,5/9,4 mmHg en 17/10,4 mmHg) dan met valsartan/amlodipine (respectievelijk 12,7/8,0 mmHg en 14,7/9,2 mmHg) ($p \leq 0,001$).

In een open follow-up van 8 maanden van 1554 patiënten strookte het veiligheidsprofiel van perindopril/amlodipine met het veiligheidsprofiel van perindopril en amlodipine.

In een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, vergelijkende studie van 9 maanden kregen 3270 patiënten met een lichte tot ernstige hypertensie perindopril /amlodipine 3,5 mg/2,5 mg (gelijk aan Perindopril/Amlodipine Krka 2,85 mg/2,5 mg), dosering die werd verhoogd tot 7 mg/5 mg (gelijk aan Perindopril/Amlodipine Krka 5,7 mg/5 mg), 14 mg/5 mg en vervolgens 14 mg/10 mg ofwel irbesartan plus hydrochloorthiazide (irbesartan 150 mg, daarna irbesartan/ hydrochloorthiazide 150 mg/12,5 mg, 300 mg/12,5 mg en 300 mg/25 mg).

Het percentage patiënten waarbij de bloeddruk onder controle was, steeg statistisch significant met elke dosering van perindopril/amlodipine tijdens elke evaluatieperiode ($p < 0,001$ tot 3 maanden en $p \leq 0,003$ tot 6 maanden).

Na 6 maanden behandeling was de gemiddelde daling van de bloeddruk vergelijkbaar in de

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

perindopril/amlodipinegroep (22,0/10,1 mmHg) en de irbesartan-hydrochloorthiazidegroep (22,5/9,6 mmHg) (p van de SBD = 0,116 en p van de DBD = 0,050).

De frequentste bijwerkingen in klinische studies waren duizeligheid, hoest en oedeem (zie rubriek 4.8).

De bijwerkingen die in klinische studies werden gerapporteerd, strookten met de bijwerkingen die te verwachten waren op grond van het veiligheidsprofiel van perindopril en dat van amlodipine.

Klinische studies met dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS):

Twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde studies, namelijk ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) en VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) hebben het gebruik van een combinatie van een ACE-remmer en een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.

De ONTARGET-studie werd uitgevoerd bij patiënten met een cardiovasculaire of cerebrovasculaire voorgeschiedenis of type 2-diabetes met tekenen van eindorgaanaantasting. De VA NEPHRON-D-studie werd uitgevoerd bij patiënten met type 2-diabetes en diabetische nefropathie.

In die studies werd geen significant gunstig effect op de renale en/of cardiovasculaire uitkomstmaten en de sterfte waargenomen. Wel werd een hoger risico op hyperkaliëmie, acute nierschade en/of hypotensie waargenomen in vergelijking met een monotherapie.

Gezien de vergelijkbare farmacodynamische eigenschappen zijn die resultaten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten mogen dan ook niet samen worden gebruikt bij patiënten met een diabetische nefropathie.

De ALTITUDE-studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) heeft het effect van toevoeging van aliskiren aan een standaardbehandeling (ACE-remmer of angiotensine II-receptorantagonist) onderzocht bij patiënten met type 2-diabetes en chronisch nierlijden, een hart- en vaataandoening of beide. De studie werd voortijdig stopgezet wegens een hoger risico op negatieve uitkomsten. De cardiovasculaire sterfte en de incidentie van CVA waren numeriek hoger in de aliskirengroep dan in de placebogroep en er werden vaker bijwerkingen en ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en verslechtering van de nierfunctie) gerapporteerd in de aliskirengroep dan in de placebogroep.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De snelheid en de mate van absorptie van perindopril en amlodipine in de vorm van Perindopril/Amlodipine verschillen niet significant van de snelheid en de mate van absorptie van perindopril en amlodipine bij aparte inname.

Perindopril:

Absorptie:

Na orale toediening wordt perindopril snel geabsorbeerd. De piekconcentratie wordt bereikt binnen 1 uur. De plasmahalfwaardetijd van perindopril is 1 uur.

Perindopril is een prodrug. Zevenentwintig percent van de toegediende hoeveelheid perindopril bereikt de bloedstroom als de actieve metaboliet perindopriilaat. Naast het actieve perindopriilaat geeft

PI_Text049664_3	- Updated:	Page 21 of 25
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

perindopril nog vijf andere metabolieten, die alle inactief zijn. De piekplasmaconcentratie van perindoprilaat wordt bereikt na 3 tot 4 uur.

Voedselinname verlaagt de omzetting in en dus de biologische beschikbaarheid van perindoprilaat. Daarom moet perindopril eenmaal per dag per os worden toegediend 's morgens voor een maaltijd.

Er bestaat een lineaire relatie tussen de dosering van perindopril en de plasmablootstelling.

Distributie:

Het distributievolume van niet-gebonden perindoprilaat bedraagt ongeveer 0,2 l/kg. De binding van perindoprilaat aan plasma-eiwitten is 20%, hoofdzakelijk aan het angiotensineconverterende enzym, maar is concentratieafhankelijk.

Eliminatie:

Perindoprilaat wordt in de urine geëlimineerd. De terminale halfwaardetijd van de niet-gebonden fractie is ongeveer 17 uur. De evenwichtstoestand wordt bereikt na 4 dagen.

Amlodipine:

Absorptie, distributie, plasma-eiwitbinding:

Na orale toediening van therapeutische doseringen wordt amlodipine goed geabsorbeerd. De piekbloedspiegels worden bereikt 6-12 uur na inname. De absolute biologische beschikbaarheid is geraamd op 64 tot 80%. Het distributievolume is ongeveer 21 l/kg. In-vitrostudies hebben uitgewezen dat amlodipine in de bloedbaan voor ongeveer 97,5% gebonden is aan plasma-eiwitten.

De biologische beschikbaarheid van amlodipine wordt niet beïnvloed door voedselinname.

Biotransformatie, eliminatie:

De terminale plasmahalfwaardetijd is ongeveer 35-50 uur en is dus consistent met een inname eenmaal per dag. Amlodipine wordt sterk door de lever gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten. 10% van het moedermolecuul en 60% van de metabolieten worden in de urine uitgescheiden.

Speciale populaties:

Pediatrische patiënten (jonger dan 18 jaar):

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar over pediatrische patiënten.

Ouderen:

De tijd nodig om de piekplasmaconcentratie van amlodipine te bereiken is vergelijkbaar bij oudere en jongere patiënten. Bij oudere patiënten vermindert de amlodipineklaring wat, waardoor de AUC en de eliminatiehalfwaardetijd bij oudere patiënten toenemen.

Het starten en het verhogen van de dosering bij oudere mensen dienen met de nodige zorg te gebeuren, afhankelijk van de nierfunctie. De eliminatie van perindoprilaat vermindert bij ouderen. De nierfunctie moet worden gecontroleerd voor de dosering wordt verhoogd. De gebruikelijke follow-up omvat dan ook een controle van het creatinine en het kalium (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 30 ml/min en 60 ml/min) bedraagt de aanbevolen startdosering van Perindopril/Amlodipine Krka 2,85 mg/2,5 mg om de twee dagen (zie rubriek 4.2).

De farmacokinetiek van amlodipine wordt niet significant beïnvloed door nierinsufficiëntie. Amlodipine wordt niet uitgedialyseerd. De eliminatie van perindoprilaat vermindert bij patiënten met hart- of nierfalen. De gebruikelijke medische follow-up omvat dan ook een controle van het creatinine

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

en het kalium (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Leverinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een leverziekte (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Er zijn zeer beperkte klinische gegevens over toediening van amlodipine bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Bij patiënten met leverinsufficiëntie is de klaring van amlodipine verminderd, waardoor de halfwaardetijd toeneemt en de AUC stijgt met ongeveer 40-60%.

De dialyseklaring van perindopriilaat is 70 ml/min. De kinetiek van perindopril verandert bij patiënten met cirrose: de klaring van het moedermolecuul door de lever daalt met de helft. De hoeveelheid perindopriilaat die wordt gevormd, vermindert echter niet. Daarom is het niet nodig de dosering aan te passen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Perindopril/Amlodipine:

Volgens een preklinisch veiligheidsonderzoek wordt de combinatie van perindopril en amlodipine goed verdragen door ratten. De bevindingen van een orale toxiciteitsstudie van 13 weken bij ratten waren consistent met die bij toediening van perindopril en amlodipine alleen. Er werden geen nieuwe toxische effecten of meer toxiciteit gezien dan met de twee bestanddelen apart.

Perindopril:

In de chronische orale toxiciteitsstudies (ratten en apen) waren de nieren het doelorgaan (met reversibele schade).

Er werd geen mutageniciteit waargenomen in in-vitro- en in-vivostudies.

In onderzoek van de reproductietoxiciteit (ratten, muizen, konijnen en apen) werden geen tekenen van embryotoxiciteit of teratogeniciteit waargenomen. De klasse van de angiotensineconverterendenzymremmers heeft echter schadelijke effecten op de late ontwikkeling van de foetus, die resulteren in overlijden van de foetus en aangeboren afwijkingen bij knaagdieren en konijnen: er werden nierletsels en een hogere peri- en postnatale sterfte waargenomen. Er werd geen carcinogeniciteit vastgesteld in langetermijnstudies bij ratten en muizen. De vruchtbaarheid verminderde noch bij mannetjes- noch bij wijfjesratten.

Amlodipine:

Reproductietoxiciteit:

Onderzoek van reproductietoxiciteit bij ratten en muizen wees op een uitstel van de worp, een langere arbeid en een geringere overleving van de jongen bij toediening van doseringen die ongeveer 50-maal hoger waren dan de maximale aanbevolen dosering bij de mens in mg/kg.

Vermindering van de vruchtbaarheid:

Er was geen effect op de vruchtbaarheid bij ratten die werden behandeld met amlodipine (mannetjes gedurende 64 dagen en wijfjes gedurende 14 dagen voor het paren) bij toediening van een dosering tot 10 mg/kg/dag (8 keer* de maximale aanbevolen dosering bij de mens van 10 mg in mg/m²). In een andere studie bij ratten, waarin mannetjesratten gedurende 30 dagen werden behandeld met amlodipinebesilaat in een dosering die vergelijkbaar is met de dosering bij de mens in mg/kg, werden lagere plasmaconcentraties van follikelstimulerend hormoon en testosteron, een daling van de dichtheid van het sperma en van het aantal rijpe spermatiden en Sertoli-cellen waargenomen.

Carcinogenese, mutagenese:

PI_Text049664_ 3	- Updated:	Page 23 of 25
---------------------	------------	---------------

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Ratten en muizen die werden behandeld met amlodipine via de voeding gedurende twee jaar in concentraties die overeenkwamen met een berekende dosering van 0,5, 1,25 en 2,5 mg/kg/dag, vertoonden geen tekenen van carcinogeniciteit. De hoogste dosering (bij muizen gelijk aan en bij ratten tweemaal* de maximale aanbevolen klinische dosering van 10 mg in mg/m²) lag dicht tegen de maximale getolereerde dosering bij muizen, maar niet bij ratten.

In mutageniciteitsstudies werden geen aan de medicatie gerelateerde effecten op gen- of chromosoomniveau waargenomen.

* Gebaseerd op een gewicht van 50 kg

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumwaterstofcarbonaat
Microkristallijne cellulose
Voorgegelatineerd maiszetmeel
Natriumzetmeelglycolaat
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking (OPA/Al/PVC//Al): 10, 30, 60, 90 en 100 tabletten in een kartonnen doos.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenkomstig met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

PI_Text049664_ 3	- Updated:	Page 24 of 25
---------------------	------------	---------------

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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

Perindopril/Amlodipine Krka 2,85 mg/2,5 mg tabletten BE532035

Perindopril/Amlodipine Krka 5,7 mg/5 mg tabletten BE532044

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 09/07/2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 03/2024