

| | |
|-----------------------------------|------------------------|
| 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 4 mg/5 mg tabletten
 Perindopril/Amlodipine Krka 4 mg/10 mg tabletten
 Perindopril/Amlodipine Krka 8 mg/5 mg tabletten
 Perindopril/Amlodipine Krka 8 mg/10 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Perindopril/Amlodipine Krka 4 mg/5 mg tabletten

Elke tablet bevat 4 mg perindopril tert-butylamine (overeenkomend met 3,34 mg perindopril) en 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat).

Perindopril/Amlodipine Krka 4 mg/10 mg tabletten

Elke tablet bevat 4 mg perindopril tert-butylamine (overeenkomend met 3,34 mg perindopril) en 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat).

Perindopril/Amlodipine Krka 8 mg/5 mg tabletten

Elke tablet bevat 8 mg perindopril tert-butylamine (overeenkomend met 6,68 mg perindopril) en 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat).

Perindopril/Amlodipine Krka 8 mg/10 mg tabletten

Elke tablet bevat 8 mg perindopril tert-butylamine (overeenkomend met 6,68 mg perindopril) en 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

4 mg/5 mg: Witte tot bijna witte, ronde, licht biconvexe tabletten met afgeschuinde randen, gegraveerd met U 1 aan de ene kant van de tablet. Diameter: 7 mm.

4 mg/10 mg: Witte tot bijna witte, capsulevormige, biconvexe tabletten met aan de ene kant een breukstreep. De tabletten zijn aan de ene kant van de breukstreep met U gegraveerd en met 2 aan de andere kant. Afmetingen: 12,5 mm × 5,5 mm. De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses.

8 mg/5 mg: Witte tot bijna witte, ronde, biconvexe tabletten met afgeschuinde randen, gegraveerd met U 3 aan de ene kant van de tablet. Diameter: 9 mm.

8 mg/10 mg: Witte tot bijna witte, ronde, biconvexe tabletten met afgeschuinde randen en een breukstreep aan de ene kant. De tabletten zijn aan de ene kant met U gegraveerd en 4 aan de andere kant van de breukstreep. Diameter: 9 mm. De tablet kan in gelijke doses verdeeld worden.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

Perindopril/Amlodipine Krka is geïndiceerd als substitutietherapie bij de behandeling van essentiële hypertensie en/of stabiel coronaair lijden bij patiënten die al onder controle zijn met perindopril en amlodipine tegelijk toegediend in dezelfde dosering.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis is één tablet per dag.

De combinatie van vaste doses is niet geschikt voor het opstarten van de therapie.

Als een verandering van de dosering vereist is, kan de dosis Perindopril/Amlodipine Krka aangepast worden of individuele titratie met een vrije combinatie kan overwogen worden.

Speciale patiëntenpopulaties

Patiënten met nierinsufficiëntie en ouderen (zie rubrieken 4.4 en 5.2)

De eliminatie van perindoprielaat vermindert bij ouderen en bij patiënten met nierfalen. De gebruikelijke medische follow-up omvat dan ook een frequente monitoring van creatinine en kalium.

Perindopril/Amlodipine Krka mag worden toegediend aan patiënten met een $Cl_{cr} \geq 60$ ml/min en is niet geschikt voor patiënten met een $Cl_{cr} < 60$ ml/min. Bij die patiënten wordt een aparte verhoging van de dosering van de monocomponenten aanbevolen.

Amlodipine gebruikt bij vergelijkbare doses bij oudere of jongere patiënten is even goed verdragen. Normale doseringsregimes worden bij ouderen aanbevolen, maar de dosisverhoging moet met zorg plaatsvinden. Veranderingen in amlodipine plasmaconcentraties zijn niet gecorreleerd met de mate van nierinsufficiëntie. Amlodipine is niet dialyseerbaar.

Patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2)

Doseringsaanbevelingen zijn niet vastgesteld bij patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie; daarom moet met voorzichtig zijn bij de dosis selectie en begint men aan de onderkant van het doseringsbereik (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Om de optimale startdosis en onderhoudsdosis van patiënten met leverinsufficiëntie te vinden, dienen de patiënten individueel getitreerd te worden met behulp van de vrije combinatie van amlodipine en perindopril. De farmacokinetiek van amlodipine is niet onderzocht bij ernstige leverfunctiestoornissen. Amlodipine dient op de laagste dosis geïnitieerd te worden en langzaam te titreren bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen.

Pediatrische populatie

Perindopril/Amlodipine Krka mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten omdat de doeltreffendheid en de tolerantie van perindopril alleen of in combinatie met amlodipine niet zijn aangetoond bij kinderen en adolescenten.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Eén tablet per dag als één enkele dosis, bij voorkeur in te nemen 's morgens en voor een maaltijd.

4.3 Contra-indicaties

| | | |
|--------------------|------------|--------------|
| PI_Text038732 3 | - Updated: | Page 3 of 27 |
|--------------------|------------|--------------|

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

Met betrekking tot perindopril

- Overgevoeligheid voor perindopril of voor andere ACE-remmers
- Een voorgeschiedenis van angio-oedeem na eerdere behandeling met een ACE-remmer
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6)
- Het gelijktijdig gebruik van Perindopril/Amlodipine Krka met aliskiren-bevattende geneesmiddelen bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1)
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met Perindopril/Amlodipine Krka mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie ook rubriek 4.4 en 4.5)
- Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakten (zie rubriek 4.5)
- Significante bilaterale nierarteriestenose of stenose van de arterie naar een enkel functionerende nier (zie rubriek 4.4)

Met betrekking tot amlodipine:

- Ernstige hypotensie
- Overgevoeligheid voor amlodipine of dihydropyridine-derivaten
- Shock, inclusief cardiogene shock
- Obstructie van het uitstroomkanaal van het linker ventrikel (bijv. ernstige aortastenose)
- Hemodynamisch instabiel hartfalen na een acuut myocardinfarct

Met betrekking tot Perindopril/Amlodipine Krka:

Alle contra-indicaties in verband met elke monocomponent, zoals hierboven opgesomd, zijn ook van toepassing op de vaste combinatie van Perindopril/Amlodipine Krka.

- Overgevoeligheid voor één van de hulpstoffen in rubriek 6.1

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Alle waarschuwingen in verband met elke monocomponent, zoals hieronder opgesomd, zijn ook van toepassing op de vaste combinatie van Perindopril/Amlodipine Krka.

Met betrekking tot perindopril

Bijzondere waarschuwingen

Overgevoeligheid/Angio-oedeem:

In zeldzame gevallen is angio-oedeem van het gezicht, de ledematen, lippen, slijmvliezen, tong, glottis en/of larynx beschreven bij patiënten die met ACE-remmers behandeld werden, inclusief perindopril (zie rubriek 4.8). Dit kan op elk moment tijdens de behandeling optreden. In die gevallen moet de behandeling met Perindopril/Amlodipine Krka onmiddellijk worden stopgezet en moet er passende controle worden ingesteld en doorgevoerd tot alle symptomen zijn verdwenen. In die gevallen waarbij de zwelling tot het gezicht en de lippen beperkt bleef, ging de ziekte doorgaans zonder behandeling over, hoewel antihistamines bij het verzachten van de symptomen nuttig zijn gebleken.

Angio-oedeem in combinatie met larynxoedeem kan dodelijk zijn. In de gevallen waarbij de tong, glottis of larynx betrokken zijn, en zij tot obstructie van de luchtwegen kunnen leiden, moet onmiddellijk een noodbehandeling worden gestart. Dit kan het toedienen van adrenaline omvatten en/of het onderhouden van een open luchtweg. De patiënt moet voortdurend medisch begeleid worden totdat de symptomen volledig en blijvend zijn verdwenen.

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

Patiënten met een geschiedenis van angio-oedeem zonder eerdere behandeling met een ACE-remmer lopen meer risico op een angio-oedeem wanneer ze met een ACE-remmer worden behandeld (zie rubriek 4.3).

Bij patiënten die behandeld werden met ACE-remmers werd zelden intestinaal angio-oedeem gemeld. Deze patiënten hadden pijn in de buik (met of zonder misselijkheid of braken); in bepaalde gevallen was er geen voorafgaand faciaal angio-oedeem en waren de C-1 esterase niveaus normaal. Het angio-oedeem werd gediagnosticeerd via procedures waaronder een abdominale CT-scan, of ultrasoon of bij een chirurgische ingreep en de symptomen verdwenen nadat de behandeling met ACE-remmer werd stopgezet. Intestinaal angio-oedeem moet worden overwogen bij de differentiële diagnose van patiënten die ACE-remmers nemen en buikpijn hebben (zie rubriek 4.8). Intestinaal angio-oedeem moet worden opgenomen bij de differentiële diagnose bij patiënten met ACE-remmers die zich aanmelden met buikpijn (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.

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 desensitisatie:

Bij patiënten die ACE-remmers toegediend kregen tijdens een desensitisatiebehandeling (bijv. hymenoptera gif) werden anafylactoïde reacties gemeld. Bij diezelfde patiënten werden deze reacties vermeden wanneer de behandeling met ACE-remmers tijdelijk werd onderbroken, maar ze doken opnieuw op na willekeurige rechallenge.

Neutropenie/Agranulocytose/Trombocytopenie/Anemie:

Neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie zijn gemeld bij patiënten die met ACE-remmers behandeld werden. Bij patiënten met een normale nierfunctie en zonder andere complicerende factoren treedt neutropenie zelden op. Perindopril moet met grote voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met collageen vaatlijden, bij een behandeling met immunosuppressiva, behandeling met allopurinol of procaïnamide, of een combinatie van deze complicerende factoren, vooral wanneer er een voorgeschiedenis van nierfalen is. Enkele van deze patiënten kregen ernstige infecties, die in bepaalde gevallen niet konden worden genezen met intensieve antibioticatherapie. Wanneer perindopril bij dergelijke patiënten wordt gebruikt, wordt aanbevolen om de witte bloedcellen regelmatig te tellen. De patiënten worden ook verzocht om elk teken van ontsteking te melden (bijv. keelpijn, koorts).

Renovasculaire hypertensie

Er is een verhoogd risico op hypotensie en renale insufficiëntie wanneer patiënten met bilaterale nierarteriestenose of stenose van de arterie leidend naar een enkelvoudig functionerende nier worden

| | | |
|--------------------|------------|--------------|
| PI_Text038732 3 | - Updated: | Page 5 of 27 |
|--------------------|------------|--------------|

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

behandeld met ACE-remmers (zie rubriek 4.3). Behandeling met diuretica kunnen een bijdragende factor zijn. Verlies van nierfunctie kan optreden met kleine veranderingen in serum creatinine zelfs in patiënten met unilaterale renale arterie stenose.

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

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

Primair aldosteronisme

Patiënten met primair hyperaldosteronisme zullen in het algemeen niet reageren op antihypertensiva die werken door inhibitie van het renine-angiotensine systeem. Daardoor is gebruik van dit geneesmiddel niet aanbevolen.

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 ACE-remmers onmiddellijk gestaakt worden en indien van toepassing, moet er gestart worden met een andere therapie (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Voorzorgen bij gebruik

Hypotensie:

ACE-remmers kunnen een bloeddrukval veroorzaken. Bij ongecompliceerde hypertensieve patiënten wordt zelden symptomatische hypotensie gemeld. Het komt meer voor bij patiënten met volumedepletie, bijv. bij behandeling met diuretica, dieetzoutbeperking, dialyse, diarree of braken, of die ernstige renine-afhankelijke hypertensie hebben (zie rubrieken 4.5 en 4.8). Bij patiënten met een hoog risico op symptomatische hypotensie moeten de bloeddruk, nierfunctie en de serumkaliumspiegel tijdens de behandeling met Perindopril/Amlodipine Krka van nabij worden gevolgd.

Dezelfde aandacht is gewenst bij patiënten met ischemisch of cardiovasculair hartlijden bij wie een buitensporige daling van de bloeddruk tot een myocardinfarct of een cerebrovasculair accident zou kunnen leiden.

Indien hypotensie optreedt, moet de patiënt in supinatiepositie worden gebracht en indien nodig, een intraveneuze infusie van natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9 %) worden toegediend. Een tijdelijke hypotensieve respons is geen contra-indicatie voor verdere doses, die doorgaans zonder problemen kunnen worden toegediend wanneer de bloeddruk gestegen is na volume-expansie.

Aorta- en mitralisklepstenose / hypertrofe cardiomyopathie:

| | | |
|--------------------|------------|--------------|
| PI_Text038732 3 | - Updated: | Page 6 of 27 |
|--------------------|------------|--------------|

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

Net zoals bij andere ACE-remmers moet perindopril bij patiënten met mitralisklepstenose en obstructie in de uitstroom van het linker ventrikel zoals aortastenose of hypertrofe cardiomyopathie op omzichtige wijze worden toegediend.

Nierfunctiestoornis:

Bij nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 60 ml/min) wordt een individuele dosistitratie met de monocomponenten aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten met nierfunctiestoornissen vormen een regelmatige controle van kalium en creatinine onderdeel van de normale medische praktijk (zie rubriek 4.8).

Bij sommige patiënten met bilaterale nierslagaderstenose of stenose van een slagader naar een enkele nier, die werden behandeld met ACE-remmers, werd verhoging van bloedureum en serumcreatinine, doorgaans omkeerbaar na het stopzetten van de behandeling, waargenomen. Dit is vooral waarschijnlijk bij patiënten met nierinsufficiëntie. Indien ook renovasculaire hypertensie wordt vastgesteld, bestaat er een verhoogd risico op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie. Sommige hypertensiepatiënten zonder klaarblijkelijke voorgeschiedenis van renovasculaire ziekte lieten verhoogde bloedureum- en serumcreatininewaarden optekenen, doorgaans licht en van tijdelijke aard, vooral wanneer perindopril samen met een diureticum werd toegediend. Dit is waarschijnlijker bij patiënten met een voorgeschiedenis van nierfunctiestoornissen.

Leverfalen:

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 een aangepaste medische follow-up te krijgen (zie rubriek 4.8).

Ras:

ACE-remmers veroorzaken een hogere mate van angio-oedeem bij patiënten van het negroïde type dan bij patiënten van het niet-negroïde type.

Net zoals bij andere ACE-remmers zien we bij mensen van het negroïde type een geringere bloeddrukverlaging na behandeling met perindopril dan bij het niet-negroïde ras, mogelijk door een hogere prevalentie van lage renineconcentraties in de zwarte hypertensieve populatie.

Hoest:

Bij gebruik van ACE-remmers is hoest beschreven. De hoest heeft als kenmerken dat hij niet-productief en hardnekkig is en ophoudt na het stopzetten van de behandeling. Door ACE-remmers veroorzaakte hoest moet beschouwd worden als onderdeel van de differentiële diagnose van hoest.

Chirurgie/Anesthesie:

Bij patiënten die een grote operatie ondergaan of bij anesthesie met hypotensie veroorzakende middelen, kan Perindopril/Amlodipine Krka angiotensine II-vorming, ondergeschikt aan compenserende renine-afgifte, remmen. De behandeling moet een dag voor de operatie worden stopgezet. Indien hypotensie optreedt en aangenomen wordt dat het ten gevolge van dit mechanisme is, kan het door volume-expansie worden gecorrigeerd.

Hyperkaliëmie:

Bij sommige patiënten die met ACE-remmers werden behandeld, inclusief perindopril, zijn verhogingen van de serumkaliumspiegel waargenomen. ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken omdat ze de afgifte van aldosteron remmen. Het effect is doorgaans niet significant bij

| | | |
|--------------------|------------|--------------|
| PI_Text038732 3 | - Updated: | Page 7 of 27 |
|--------------------|------------|--------------|

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

patiënten met een normale nierfunctie. Patiënten die risico lopen op het ontwikkelen van hyperkaliëmie zijn patiënten met nierinsufficiëntie, verslechtering van de nierfunctie, leeftijd (> 70 jaar), diabetes mellitus, bijkomende gebeurtenissen, in het bijzonder dehydratie, acute hartdecompensatie, metabolische acidose, of patiënten die tegelijkertijd kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, eplerenon, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers gebruiken, of patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken die gepaard gaan met verhogingen van de serumkaliumspiegel (bijv. heparine, cotrimoxazol, ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol) en met name aldosteron-antagonisten of angiotensinereceptorblokkers. Het gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica of kaliumhoudende zoutvervangers kunnen vooral bij patiënten met een verminderde nierfunctie leiden tot aanzienlijk verhoogde serumkaliumspiegels. Hyperkaliëmie kan ernstige, soms fatale aritmie veroorzaken. Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers dienen voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten die ACE-remmers gebruiken, en de serumkaliumspiegel en nierfunctie dienen gecontroleerd te worden. Als gelijktijdig gebruik van perindopril en elk van bovenvermelde middelen geïndiceerd is, dienen ze voorzichtig gebruikt te worden en moet de serumkaliumspiegel regelmatig gecontroleerd worden (zie rubriek 4.5).

Diabetes patiënten:

Bij diabetici die behandeld werden met orale antidiabetica of insuline dient de glycemiecontrole nauwgezet te worden uitgevoerd tijdens de eerste maand van de behandeling met een ACE-remmer (zie rubriek 4.5).

Met betrekking tot amlodipine:

Voorzorgen bij gebruik

De veiligheid en werkzaamheid van amlodipine bij hypertensieve crisis is niet vastgesteld.

Gebruik bij patiënten met hartfalen:

Patiënten met hartfalen moeten behoedzaam worden behandeld.

Tijdens een langetermijn, placebo-gecontroleerd onderzoek bij patiënten met ernstig hartfalen (NYHA klasse III en IV) was de gerapporteerde incidentie van longoedeem hoger bij de met amlodipine behandelde groep dan bij de placebogroep (zie rubriek 5.1). Men dient voorzichtig te zijn met het gebruik van calciumkanaalblokkers, inclusief amlodipine, bij patiënten met congestief hartfalen, daar zij het risico van toekomstige cardiovasculaire incidenten en mortaliteit kunnen verhogen.

Gebruik bij patiënten met gestoorde leverfunctie:

De halfwaardetijd van amlodipine wordt verlengd en AUC-waarden zijn hoger bij patiënten met leverfunctiestoornis; er zijn geen doseringsaanbevelingen vastgesteld. Amlodipine dient daarom aan de lage kant van het doseringsbereik te worden geïnitieerd en men dient voorzichtig te zijn, zowel bij de aanvangsbehandeling als bij het verhogen van de dosis. Bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis kan trage dosistitratie en zorgvuldig monitoren nodig zijn.

Gebruik bij oudere patiënten:

Bij ouderen dient men voorzichtig te zijn met het verhogen van de dosering (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Gebruik bij nierfalen:

Amlodipine kan bij dergelijke patiënten in normale doses worden gebruikt. Veranderingen in amlodipineplasmaconcentraties hebben geen correlatie met de mate van nierfunctiestoornis. Amlodipine kan niet worden gedialyseerd.

Met betrekking tot Perindopril/Amlodipine Krka

| | | |
|--------------------|------------|--------------|
| PI_Text038732 3 | - Updated: | Page 8 of 27 |
|--------------------|------------|--------------|

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

Alle waarschuwingen met betrekking tot elke monocomponent, zoals hierboven vermeld, dienen ook te gelden voor de vaste combinatie van Perindopril/Amlodipine Krka.

Interacties

Gelijktijdig gebruik van Perindopril/Amlodipine Krka met lithium, kaliumsparende diuretica of kaliumsupplementen, of dantroleen is niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen in wezen “natriumvrij”.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Met betrekking tot perindopril

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en aliskiren, in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd omdat dit het risico op angio-oedeem verhoogt (zie rubriek 4.3 en 4.4). Sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na het innemen van de laatste dosis perindopril worden gestart. Perindopril-therapie mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.4). Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en gliptinen (bijv. linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) kan leiden tot een verhoogd risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die hyperkaliëmie induceren

Hoewel de serumkaliumspiegel doorgaans binnen normale grenswaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met Perindopril/Amlodipine Krka behandeld worden. Sommige geneesmiddelen of therapeutische klassen kunnen het optreden van hyperkaliëmie verhogen: aliskiren, kaliumzouten, kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamteren of amiloride), ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten, NSAID's, heparinen, immunosuppressiva zoals ciclosporine of tacrolimus, trimethoprim en cotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), aangezien bekend is dat trimethoprim werkt als een kaliumsparend diureticum zoals amiloride. De combinatie van deze geneesmiddelen verhoogt het risico op hyperkaliëmie. Daarom wordt de combinatie van 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.

Gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

Aliskiren

Bij diabetici of verzwakte nierpatiënten, neemt het risico op hyperkaliëmie, verslechtering van de nierfunctie en cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit toe.

| | | |
|--------------------|------------|--------------|
| PI_Text038732 3 | - Updated: | Page 9 of 27 |
|--------------------|------------|--------------|

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

Extracorporale behandelingen

Extracorporale behandelingen leidend tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakten zoals dialyse of hemofiltratie met bepaalde hoge-flux membranen (bijvoorbeeld polyacrylonitril membranen) en lage dichtheid lipoproteïnen aferese met dextraansulfaat door een verhoogd risico op anafylactoïde reacties (zie rubriek 4.3). Als zo een behandeling is vereist, moet er worden overwogen om een ander type van dialyse membraan of een verschillende klasse van antihypertensief geneesmiddel te gebruiken.

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4)

Aliskiren

Bij andere patiënten dan patiënten met diabetes of verminderde nierfuncties, neemt het risico op hyperkaliëmie, verslechtering van de nierfunctie en van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit toe.

Gelijktijdige behandeling met ACE-remmer en angiotensinereceptorblokker

In de literatuur is gerapporteerd dat bij patiënten met vastgestelde atherosclerotische ziekte, hartfalen, of bij diabetes met eindorgaanbeschadiging, gelijktijdige behandeling met ACE-remmer en angiotensinereceptorblokker in verband is gebracht met een hogere frequentie van hypotensie, syncope, hyperkaliëmie en verslechtering van de nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel renine-angiotensine-aldosteronsysteemagens. Dubbele blokkade (bijv. door het combineren van een ACEremmer met een angiotensine II receptorantagonist) dient beperkt te blijven tot individueel gedefinieerde gevallen met nauwlettend controleren van de nierfunctie, kaliumspiegels en bloeddruk.

Estramustine

Risico van toegenomen bijwerkingen zoals angioneurotisch oedeem (angio-oedeem).

Kaliumsparende diuretica (bijv. triamtereen en amiloride) of kalium zouten

Hyperkaliëmie (mogelijk dodelijk), met name samen met verminderde nierfunctie (additieve hyperkaliëmische effecten).

De combinatie van perindopril 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

Er zijn reversibele verhogingen van de serumlithiumconcentraties en toxiciteit (ernstige neurotoxiciteit) gemeld bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers. De combinatie van perindopril met lithium wordt niet aanbevolen. Als de combinatie noodzakelijk blijkt, dienen de serumlithiumspiegels zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

Combinaties waarbij men extra voorzichtig moet zijn:

Antidiabetica (insulinen, orale hypoglycaemica):

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

Niet-kaliumsparende diuretica

Patiënten die diuretica gebruiken en met name die patiënten met een volume- en/of zoutdepletie kunnen na aanvang van de behandeling met een ACE-remmer excessieve verlaging van de bloeddruk

| | | |
|--------------------|------------|---------------|
| PI_Text038732 3 | - Updated: | Page 10 of 27 |
|--------------------|------------|---------------|

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

ondervinden. De mogelijkheid van hypotensieve effecten kan worden verminderd door te stoppen met het diureticum, of door het volume of de zoutopname te verhogen voorafgaand aan het instellen van behandeling met lage en progressieve doses perindopril.

Bij arteriële hypertensie, wanneer eerdere behandeling met diuretica zout-/volumedepletie kan hebben veroorzaakt, moet hetzij worden gestopt met het diureticum alvorens te beginnen met de ACE-remmer, in welk geval een niet-kaliumsparend diureticum daarna opnieuw kan worden geïntroduceerd of moet de ACE-remmer worden gestart met een lage dosis en progressief worden verhoogd.

Bij met diureticum behandeld congestief hartfalen, dient de ACE-remmer te worden gestart op een zeer lage dosering, mogelijk na het verlagen van de dosering van het samengaande niet-kaliumsparende diureticum.

In alle gevallen moet de nierfunctie (creatininespiegels) worden gecontroleerd tijdens de eerste paar weken van behandeling met ACE-remmers.

Kaliumsparende diuretica (eplerenon, spironolacton)

Met eplerenon of spironolacton in doses tussen 12,5 mg en 50 mg per dag en lage doses ACE-remmers:

Bij de behandeling van hartfalen klasse II-IV (NYHA) met een ejectiefractie <40 % en eerdere behandeling met ACE-remmers en luidiuretica, is er risico op hyperkaliëmie, mogelijk letaal, met name als er geen aandacht wordt geschonken aan de voorschrijfaanbevelingen voor deze combinatie.

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

Nauwlettend monitoren van kaliëmie en creatininemie wordt aanbevolen, in de eerste maand van de behandeling eens per week en daarna maandelijks.

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

Indien ACE-remmers gelijktijdig worden toegediend met niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (zoals acetylsalicylzuur bij anti-inflammatoire doseringsschema's, COX-2 remmers en niet selectieve NSAID's), kan een verzwakking van het antihypertensieve effect optreden. Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en NSAID's kan tot een verhoogd risico op verslechtering van de nierfunctie leiden, waaronder een mogelijk acuut nierfalen en een verhoging van de serumkaliumspiegel, vooral bij patiënten met een bestaande, slechte nierwerking. De combinatie moet behoedzaam worden toegediend, vooral bij bejaarden. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd worden en er moet zorg worden besteed aan de nierfunctiecontrole na het starten van de gelijktijdige behandeling, en op geregelde tijdstippen erna.

Gelijktijdig gebruik die enige zorg vereisen

Sympathomimetica

Sympathomimetica kunnen de antihypertensieve effecten van ACE-remmers verminderen.

Goud

Nitritoïde reacties (symptomen zijn onder meer roodheid van het gezicht, misselijkheid, braken en hypotensie) zijn zelden gemeld bij patiënten die gelijktijdig met injecteerbaar goud (natriumaurothiomalaat) en een ACE-remmer zoals perindopril worden behandeld.

Met betrekking tot amlodipine

| | | |
|--------------------|------------|---------------|
| PI_Text038732 3 | - Updated: | Page 11 of 27 |
|--------------------|------------|---------------|

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

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen:

Dantroleen (infusie): bij dieren werden letale ventrikelfibrillatie en cardiovasculaire collaps opgemerkt gepaard gaand met hyperkaliëmie na toediening van verapamil en intraveneuze dantroleen. In verband met het risico van hyperkaliëmie wordt geadviseerd gelijktijdige toediening van calciumkanaalblockers zoals amlodipine te vermijden bij patiënten die gevoelig zijn voor maligne hyperthermie en bij de behandeling van maligne hyperthermie.

Combinaties waarbij men extra voorzichtig moet zijn:

CYP3A4-inductoren: Na gelijktijdige toediening van bekende inductoren van CYP3A4, kan de plasmaconcentratie van amlodipine variëren. Daarom moet de bloeddruk worden gecontroleerd en moet de dosering worden geregeld, zowel tijdens als na gelijktijdige medicatie, in het bijzonder met sterke CYP3A4-inductoren (bijvoorbeeld rifampicine, hypericum perforatum).

CYP3A4-remmers: gelijktijdig gebruik van amlodipine met sterke of matige CYP3A4-remmers (proteaseremmers, azool-antimycotica, macroliden zoals erytromycine of claritromycine, verapamil of diltiazem) kunnen aanleiding geven tot een aanzienlijke verhoging van amlodipineblootstelling. De klinische translatie van deze PK-variaties kan meer uitgesproken zijn bij ouderen. Daarom kunnen klinisch monitoren en dosisaanpassing nodig zijn.

Er bestaat een verhoogd risico op hypotensie bij patiënten die clarithromycine met amlodipine krijgen. Nauwgezette observatie van de patiënten wordt aanbevolen indien amlodipine gelijktijdig wordt toegediend met claritromycine.

Combinaties die in aanmerking kunnen komen:

De bloeddrukverlagende effecten van amlodipine dragen bij aan de bloeddrukverlagende effecten van andere geneesmiddelen met antihypertensieve eigenschappen.

Tacrolimus: Er is een risico op verhoogde concentraties van tacrolimus in het bloed wanneer het gelijktijdig met amlodipine wordt toegediend. Om toxiciteit van tacrolimus te vermijden, zijn regelmatige controles van de tacrolimusconcentratie in het bloed en eventuele aanpassing van de tacrolimusdosering vereist bij de toediening van amlodipine aan patiënten die met tacrolimus worden behandeld.

Mechanistisch Target van Rapamycine (mTOR) inhibitoren: mTOR inhibitoren zoals sirolimus, tensirolimus en everolimus zijn CYP 3A substraten. Amlodipine is een zwakke CYP3A inhibitor. Met gelijktijdig gebruik van mTOR inhibitoren, amlodipine kan de blootstelling verhogen aan mTOR inhibitoren.

Ciclosporine: Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar interacties tussen ciclosporine en amlodipine bij gezonde vrijwilligers of andere populaties, met uitzondering van niertransplantatiepatiënten, bij wie wisselende toenamen van de dalconcentraties (gemiddeld 0-40%) van ciclosporine werden waargenomen. Monitoring van de ciclosporineconcentraties dient te worden overwogen bij niertransplantatiepatiënten die amlodipine gebruiken; indien nodig moet de dosis ciclosporine worden verlaagd.

Simvastatine:

Gelijktijdige toediening van meervoudige doses van 10 mg amlodipine en 80 mg simvastatine leidde tot een toename van 77% van de blootstelling aan simvastatine in vergelijking met de afzonderlijke toediening van simvastatine. Bij patiënten die amlodipine gebruiken, dient de dosis simvastatine te worden beperkt tot 20 mg per dag.

| | | |
|--------------------|------------|---------------|
| PI_Text038732 3 | - Updated: | Page 12 of 27 |
|--------------------|------------|---------------|

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

Andere combinaties:

Tijdens klinische interactie-onderzoeken had amlodipine geen effect op de farmacokinetiek van atorvastatine, digoxine, warfarine.

Toediening van amlodipine met grapefruit of grapefruitsap wordt afgeraden daar de biologische beschikbaarheid bij sommige patiënten kan worden verhoogd en kan resulteren in verhoogde bloeddrukverlagende effecten.

Met betrekking tot Perindopril/Amlodipine Krka

Combinaties waarbij men extra voorzichtig moet zijn:

Baclofen: Verhoogd antihypertensief effect. Regelmatige controle van bloeddruk en nierfunctie en zo nodig aanpassing van de dosis van het antihypertensivum is noodzakelijk.

Combinaties die in aanmerking kunnen komen:

- Antihypertensieve middelen (zoals bètablokkers) en vasodilatoren: Gelijktijdig gebruik van deze stoffen kan de hypotensieve effecten van perindopril en amlodipine verhogen. Gelijktijdig gebruik met nitroglycerine en andere nitraten of andere vasodilatoren kan de bloeddruk verder doen dalen. Dit moet derhalve zorgvuldig overwogen worden.
- Corticosteroiden, tetracosactide: verminderd antihypertensief effect (retentie van water en zouten door corticosteroiden).
- Alfablokkers (prazosine, alfuzosine, doxazosine, tamsulosine, terazosine): verhoogd antihypertensief effect en verhoogde kans op orthostatische hypotensie.
- Amifostine: kan het antihypertensieve effect van amlodipine versterken.
- Tricyclische antidepressiva/antipsychotica/anesthetica: verhoogd antihypertensief effect en verhoogde kans op orthostatische hypotensie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Gezien de effecten van de afzonderlijke componenten van dit combinatieproduct op zwangerschap en borstvoeding:

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

Perindopril/Amlodipine Krka wordt niet aanbevolen tijdens borstvoeding. Men dient daarom te beslissen of men stopt met borstvoeding of dat het gebruik van Perindopril/Amlodipine Krka wordt gestopt, waarbij men rekening dient te houden met het belang van deze therapie voor de moeder.

Zwangerschap:

Met betrekking tot perindopril

| | | |
|--------------------|------------|---------------|
| PI_Text038732 3 | - Updated: | Page 13 of 27 |
|--------------------|------------|---------------|

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

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

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

Blootstelling aan ACE-remmers tijdens het tweede en derde trimester blijkt foetotoxiciteit bij de mens te veroorzaken (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, vertraging van de verbening van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) (zie rubriek 5.3).

Indien de moeder vanaf het tweede trimester van de zwangerschap is blootgesteld aan ACE-remmers, wordt aanbevolen de nierfunctie en de schedel met ultrageluid te controleren.

Baby's wiens moeders ACE-remmers hebben genomen moeten nauwlettend op hypotensie worden gecontroleerd (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Met betrekking tot amlodipine

De veiligheid van amlodipine bij zwangere vrouwen is niet vastgesteld.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken bij hoge doses (zie rubriek 5.3). Gebruik bij zwangerschap wordt alleen aanbevolen wanneer er geen veiliger alternatief is en wanneer de ziekte zelf een groter risico inhoudt voor de moeder en de foetus.

Borstvoeding:

Met betrekking tot perindopril

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van perindopril tijdens het geven van borstvoeding, wordt Perindopril/Amlodipine Krka 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 vroeg geboren.

Met betrekking tot amlodipine

Amlodipine wordt uitgescheiden in de moedermelk. De proportie van de maternale dosis die de baby heeft gekregen, is geschat met een interkwartieltraject van 3-7%, met een maximum van 15%. Het effect van amlodipine op zuigelingen is onbekend. Een beslissing over het al dan niet doorgaan met het geven van borstvoeding of het al dan niet doorgaan met de behandeling met amlodipine dient te worden genomen, waarbij rekening dient te worden gehouden met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling met amlodipine voor de moeder.

Vruchtbaarheid:

Met betrekking tot perindopril

Er was geen effect op de reproductieve prestatie of vruchtbaarheid.

Met betrekking tot amlodipine

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

Er zijn meldingen van reversibele biochemische veranderingen in de kop van spermatozoa bij sommige patiënten die behandeld worden met calciumkanaalblockers. Klinische gegevens met betrekking tot het mogelijke effect van amlodipine op de vruchtbaarheid zijn onvoldoende. In één onderzoek met ratten werden nadelige effecten op de mannelijke vruchtbaarheid gevonden (zie rubriek 5.3).

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten van Perindopril/Amlodipine Krka op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Amlodipine kan een kleine of matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Wanneer patiënten last hebben van duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid, lusteloosheid of misselijkheid, kan het reactievermogen zijn aangetast. Wees voorzichtig, vooral aan het begin van de behandeling.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequente bijwerkingen gerapporteerd bij afzonderlijk gebruik van perindopril en amlodipine zijn: oedeem, somnolentie, duizeligheid, hoofdpijn (met name in het begin van de behandeling), dysgeusie, paresthesie, gezichtsstoornissen (waaronder diplopie), tinnitus, vertigo, palpitations, opvliegers, hypotensie (met daaraan gerelateerde effecten), dyspneu, hoesten, buikpijn, misselijkheid, braken, dyspepsie, verandering van stoelgang, diarree, constipatie, pruritus, rash, exantheem, zwelling van gewrichten (enkels), spierkrampen, vermoeidheid en asthenie.

b. Getabelleerde lijst van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden tijdens de behandeling met perindopril of amlodipine, apart toegediend, vastgesteld en ingedeeld volgens de MedDRA-indeling op orgaansysteem en aflopende frequentie:

- Zeer vaak ($\geq 1/10$)
- Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)
- Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$)
- Zelden ($\geq 1/10000$ tot $< 1/1000$)
- Zeer zelden ($< 1/10000$)
- Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gepresenteerd in dalende volgorde van ernst.

| MedDRA Systeem Orgaan Klasse | Bijwerkingen | Frequentie | |
|--|--|---------------|-------------|
| | | Amlodipine | Perindopril |
| Infecties en paracitaire aandoeningen | Rhinitis | Soms | Zeer zelden |
| Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen | 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 bij patiënten | - | Zeer zelden |
| PI_Text038732 3 | - Updated: | Page 15 of 27 | |

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

| | | | |
|---|---|-------------|-------------|
| | met een congenitale deficiëntie van G-6PDH (zie rubriek 4.4) | | |
| Immuunsysteem-aandoeningen | Hypersensitiviteit | Zeer zelden | Soms |
| Endocriene aandoeningen | Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH) | | Zelden |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | Hypoglykemie (zie rubrieken 4.4 en 4.5) | - | Soms |
| | Hyperkaliëmie, reversibel na beëindiging van behandeling (zie rubriek 4.4) | - | Niet bekend |
| | Hyponatriëmie | - | Soms |
| | Hyperglykemie | Zeer zelden | - |
| Psychische stoornissen | Slaperigheid | Soms | - |
| | Stemmingswisselingen (inclusief angst) | Soms | Soms |
| | Depressie | Soms | Soms |
| | Slaapstoornissen | - | Soms |
| Zenuwstelsel-aandoeningen | Slaperigheid (met name aan het begin van de behandeling) | Vaak | - |
| | Duizeligheid (met name aan het begin van de behandeling) | Vaak | Vaak |
| | Hoofdpijn (met name aan het begin van de behandeling) | Vaak | Vaak |
| | Dysgeusie | Soms | Vaak |
| | Tremor | Soms | - |
| | Hypesthesie | Soms | - |
| | Paresthesie | Soms | Vaak |
| | Syncope | Soms | - |
| | Verwardheid | zelden | Zeer zelden |
| | Hypertonie | Zeer zelden | - |
| | Perifere neuropathie | Zeer zelden | - |
| | Cerebrovasculair accident, mogelijk secundair aan excessieve hypotensie bij hoogrisicopatiënten (zie rubriek 4.4) | - | Zeer zelden |
| | Extrapiramidale stoornissen | Niet bekend | - |
| Oogaandoeningen | Visuele stoornissen | Vaak | Vaak |
| | Diplopie | Vaak | |
| Evenwichts-orgaan- en ooraandoeningen | Tinnitus | Soms | Vaak |
| | Vertigo | - | Vaak |
| Hartaandoeningen | Palpaties | Vaak | - |
| | Tachycardie | - | Soms* |
| | Angina pectoris (zie rubriek 4.4) | - | Zeer zelden |
| | Myocardinfarct, mogelijk secundair aan excessieve | Zeer zelden | Zeer zelden |

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

| | | | |
|--|--|-------------|-------------|
| | hypotensie bij patiënten met een verhoogd risico (zie rubriek 4.4) | | |
| | Aritmie (inclusief bradycardie, ventrikeltachycardie en atriumfibrillatie) | Soms | Zeer zelden |
| Bloedvat-aandoeningen | Opvlieters | Vaak | Zelden |
| | Hypotensie (en effecten verband houdend met hypotensie) | Soms | Vaak |
| | Vasculitis | Zeer zelden | Soms* |
| | Raynaud-fenomeen | - | Niet bekend |
| Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen | Dyspneu | Vaak | Vaak |
| | Hoest | Soms | Vaak |
| | Bronchospasmen | - | Soms |
| | Eosinofiele pneumonie | - | Zeer zelden |
| Maagdarmstelsel-aandoeningen | Gingivale hyperplasie | Zeer zelden | - |
| | Buikpijn | Vaak | Vaak |
| | Misselijkheid | Soms | Soms |
| | Braken | Soms | Vaak |
| | Dyspepsie | Vaak | Vaak |
| | Veranderde darmtransit | Vaak | - |
| | Droge mond | Soms | Soms |
| | Diarree | Vaak | Vaak |
| | Constipatie | Vaak | Vaak |
| | Pancreatitis | Zeer zelden | Zeer zelden |
| Gastritis | Zeer zelden | - | |
| Lever- en galaandoeningen | Hepatitis, geelzucht | Zeer zelden | - |
| | Hepatitis ofwel cytolytisch of cholestatisch (zie rubriek 4.4) | - | Zeer zelden |
| | Leverenzymen verhoogd (meestal passend bij cholestase) | Zeer zelden | - |
| Huid- en onderhuid-aandoeningen | Quincke-oedeem | Zeer zelden | - |
| | Angio-oedeem van het gezicht, de ledematen, lippen, slijmvliezen, tong, glottis en/of larynx (zie rubriek 4.4) | Zeer zelden | Soms |
| | Erythema multiform | Zeer zelden | Zeer zelden |
| | Alopecie | Soms | - |
| | Purpura | Soms | - |
| | Huidverkleuring | Soms | - |
| | Hyperhidrose | Soms | Soms |
| | Pruritus | Soms | Vaak |
| | Huiduitslag, exantheem | Soms | Vaak |
| | Urticaria (zie rubriek 4.4) | Soms | Soms |
| | Fotosensitiviteitsreacties | Zeer zelden | Soms* |
| | Pemfigoïd | - | Soms* |
| | Verergering van psoriasis | - | Zelden |
| Syndroom van Stevens-Johnson | Zeer zelden | - | |
| Exfoliatieve dermatitis | Zeer zelden | - | |

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

| | | | |
|---|--|-------------|-------------|
| | Toxische epidermale necrolyse | Niet bekend | - |
| Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen | Zwelling van gewrichten (enkels) | Vaak | - |
| | Artralgie | Soms | - |
| | Myalgie | Soms | Soms* |
| | Spiërkrampen | Vaak | Vaak |
| | Rugpijn | Soms | - |
| Nier- en urineweg-aandoeningen | Micturitiestoornis, nocturie, pollakisurie | Soms | - |
| | Nierfunctiestoornis | - | Soms |
| | Acuut nierfalen | - | Zelden |
| | Anurie/oligurie | | Zelden* |
| Voortplantings-stelsel- en borstaandoeningen | Erectiestoornis | Soms | Soms |
| | Gynaecomastie | Soms | - |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen | Oedeem | Vaak | - |
| | Perifeer oedeem | - | Soms* |
| | Vermoeidheid | Vaak | - |
| | Borstpijn | Soms | Soms* |
| | Asthenie | Vaak | Vaak |
| | Pijn | Soms | - |
| | Malaise | Soms | Soms* |
| | Pyrexie | - | Soms* |
| Onderzoeken | Gewichtstoename, gewichtsverlies | Soms | - |
| | Verhoogd bloedureum | - | Soms* |
| | Verhoogd bloedcreatinine | - | Soms* |
| | Verhoogd bloedbilirubine | - | Zelden |
| | Verhoogd leverenzym | - | Zelden |
| | Verminderd hemoglobine en hematocriet | - | Zeer zelden |
| Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties | Vallen | - | Soms* |

* Frequentie berekend aan de hand van klinische trials voor bijwerkingen die werden opgemerkt aan de hand van spontane rapportage

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 zijn geen gevallen van overdosering met Perindopril/Amlodipine Krka bij mensen gerapporteerd.

Voor amlodipine is de ervaring met opzettelijke overdosering bij mensen beperkt.

| | | |
|--------------------|------------|---------------|
| PI_Text038732 3 | - Updated: | Page 18 of 27 |
|--------------------|------------|---------------|

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

Symptomen: beschikbare gegevens geven aan dat zware overdosering zou kunnen resulteren in excessieve perifere vasodilatatie en mogelijk reflex tachycardie. Er zijn duidelijke en mogelijk langdurige systemische hypotensie tot en met 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 vochtophoping) om de perfusie en het hartminuutvolume op peil te houden, kunnen precipiterende factoren zijn.

Behandeling: bij klinisch significante hypotensie als gevolg van overdosering met amlodipine is actieve cardiovasculaire ondersteuning, inclusief frequente controle van hart- en respiratoire functie, hoog plaatsen van extremiteiten en aandacht voor circulerend vloeistofvolume en urineproductie noodzakelijk.

Een vaatvernauwer kan van nut zijn om de vaattonus en bloeddruk te herstellen, op voorwaarde dat het gebruik ervan niet gecontraïndiceerd is. Het intraveneus toedienen van calciumgluconaat kan nuttig zijn om de effecten van de calciumkanaalblokkering om te keren.

In sommige gevallen kan maagspoeling de moeite waard zijn. Bij gezonde vrijwilligers is aangetoond dat het gebruik van kool tot maximaal 2 uur na toediening van 10 mg amlodipine de absorptiesnelheid van amlodipine vertraagt.

Daar amlodipine sterk proteïne-gebonden is, zal dialyse waarschijnlijk geen nut hebben.

Voor perindopril is de ervaring met overdosering bij mensen beperkt. De symptomen die gepaard gaan met overdosering van ACE-remmers kunnen hypotensie, circulatoire shock, elektrolyt verstoring, nierfalen, hyperventilatie, tachycardie, palpities, bradycardie, duizeligheid, angst en hoesten omvatten.

De aanbevolen behandeling voor overdosering is intraveneuze infusie van fysiologische zoutoplossing. Indien hypotensie optreedt, moet de patiënt in de shockpositie worden geplaatst. Indien beschikbaar, kan behandeling met angiotensine II infusie en/of intraveneuze catecholamines ook worden overwogen. Perindopril kan door hemodialyse uit de bloedsomloop worden verwijderd (zie rubriek 4.4). Een behandeling met een pacemaker is geïndiceerd bij therapieresistente bradycardie. De vitale kenmerken, de serumelektrolyten en de creatininespiegels dienen continu gevolgd te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ACE-remmers en calciumkanaalblokkers, ATC-code: C09BB04.

Perindopril

Werkingsmechanisme

Perindopril is een remmer van het enzym (Angiotensin Converting Enzym ACE), dat angiotensine I omzet in angiotensine II. Het omzetting enzym of kinase is een exopeptidase dat enerzijds zorgt voor de omzetting van angiotensine I in het vasoconstrictieve angiotensine II en anderzijds voor het afbreken van het vasodilatoire bradykinine tot een inactieve heptapeptide. Het gevolg van de remming van het ACE is een vermindering van het angiotensine II in het plasma, wat leidt tot een verhoogde plasmarenine activiteit (door remming van de negatieve terugkoppeling van het vrijkomen van renine) en een verminderde aldosteronsecretie. Aangezien ACE bradykinine inactieveert, resulteert het remmen van ACE ook in een verhoogde activiteit van de circulerende en lokale kallikreïne-kinine systemen (en

| | | |
|--------------------|------------|---------------|
| PI_Text038732 3 | - Updated: | Page 19 of 27 |
|--------------------|------------|---------------|

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

dus ook de activatie van het prostaglandinesysteem). Het is mogelijk dat dit mechanisme bijdraagt aan het bloeddrukverlagend effect van ACE-remmers en verantwoordelijk is voor bepaalde bijwerkingen (bijv. hoest).

Perindopril werkt via perindopriilaat, de werkzame metaboliet. De andere metabolieten vertonen *in vitro* geen remming van de ACE-activiteit.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Hypertensie:

Perindopril is werkzaam bij alle vormen van hypertensie: mild, matig, ernstig; zowel bij liggen als bij staan werd een daling van de systolische en diastolische arteriële bloeddruk waargenomen.

Perindopril vermindert de perifere vasculaire weerstand, waardoor de bloeddruk daalt. De perifere doorbloeding neemt toe, de hartfrequentie stijgt echter niet.

De nierdoorbloeding neemt in de regel toe, terwijl de glomerulaire filtratie snelheid (GFR) gewoonlijk gelijk blijft.

De antihypertensieve werking van een enkelvoudige dosis ligt maximaal tussen de 4 en 6 uur en houdt gedurende minstens 24 uur aan: de daleffecten zijn ongeveer 87-100 % van de piekeffecten.

De bloeddrukdaling treedt snel op. Bij patiënten die reageren, wordt er een normalisatie bereikt binnen één maand en deze blijft bestaan zonder het optreden van tachyfylaxie.

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

Perindopril vermindert de hypertrofie van het linker ventrikel.

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.

Patiënten met een stabiele aandoening van de kransslagaders:

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

Twaalfduizend tweehonderd en achttien (12218) patiënten ouder dan 18 jaar werden gerandomiseerd op perindopril tert-butylamine 8 mg (overeenkomend met 10 mg perindopril arginine) (n = 6110) of placebo (n = 6108) gezet.

De onderzoekpopulatie had bewezen coronair vaatlijden zonder bewijs van klinische verschijnselen van hartfalen. Algemeen: 90 % van de patiënten had een eerder myocardinfarct en/of coronaire revascularisatie gehad. De meeste van de patiënten kregen de onderzoekmedicatie bovenop de toepassing van conventionele therapie inclusief plaatjesaggregatieremmers, lipidenverlagende middelen en bètablokkers.

Het belangrijkste werkzaamheids criterium was het samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, niet-dodelijk myocardinfarct en/of hartstilstand met succesvolle reanimatie. Behandeling met perindopril tert-butylamine 8 mg (overeenkomend met 10 mg perindopril arginine) eenmaal daags resulteerde in de significante absolute reductie in het primaire eindpunt van 1,9 % (relatieve risico reductie van 20 %, 95 % CI [9,4; 28,6] - p < 0,001).

Bij patiënten met een myocardinfarct en/of coronaire revascularisatie in de voorgeschiedenis was de absolute reductie in het primaire eindpunt 2,2%, wat een relatieve risicoreductie van 22,4 % betekende (95 % CI [12,0; 31,6] – p < 0,001) ten opzichte van placebo.

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET - Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial en VA NEPHRON-D - The Veterans Affairs

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

Nephropathy in Diabetes) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.

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

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.

In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten. Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

Amlodipine:

Werkingsmechanisme

Amlodipine is een calciumionantagonist van de dihydropyridine-groep (langzame kanaalblokker of calciumionantagonist) en remt de transmembrane influx van calciumionen in de hartspiercel en in de gladde spiercellen van hart en bloedvaten.

Het mechanisme van de antihypertensieve werking van amlodipine is te verklaren door het directe spasmolytische effect op de gladde spiercellen van de bloedvaten. Het exacte mechanisme waardoor amlodipine angina pectoris verlicht, is niet precies en volledig bekend, maar de volgende twee werkingen spelen een rol bij het verlichten van de totale ischemische belasting:

- Amlodipine verwijdert de perifere arteriolen en vermindert daardoor de totale perifere weerstand (afterload) waar het hart tegenin moet pompen. Omdat de hartfrequentie stabiel blijft vermindert deze verlaging van hartbelasting het energieverbruik en de zuurstofbehoefte van het myocard.
- Waarschijnlijk spelen de dilatatie van de grote coronaire arteriën en de coronaire arteriolen ook een rol bij de werking van amlodipine, zowel in normale als in ischemische zones. Deze dilatatie verhoogt de zuurstoftoevoer naar het myocard bij patiënten met een spasme van de kransslagader (Prinzmetal of variant-angina).

Bij patiënten met hypertensie wordt met een éénmaal daagse toediening een klinisch significante vermindering van de bloeddruk (zowel liggend als staand) bereikt, die 24 uur aanhoudt. Door het trage actiemechanisme is acute hypotensie geen kenmerk van amlodipine-toediening.

| | | |
|--------------------|------------|---------------|
| PI_Text038732 3 | - Updated: | Page 21 of 27 |
|--------------------|------------|---------------|

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Bij patiënten met angina pectoris verhoogt amlodipine bij éénmaal daagse toediening de totale inspanningsduur, het tijdsverloop vóór het optreden van een angina-aanval en het tijdsverloop vóór het optreden van een ST-interval van 1mm. Amlodipine verlaagt zowel de frequentie van de aanvallen als het gebruik van nitroglycerinetabletten.

Amlodipine werd niet gekoppeld aan metabolische bijwerkingen of veranderingen van plasmalipiden en is geschikt voor gebruik bij patiënten met astma, diabetes en jicht.

Patiënten met aandoening van de coronaire vaten (CAD):

De werkzaamheid van amlodipine bij preventie van klinische incidenten bij patiënten met aandoening van de coronaire vaten (CAD) is geëvalueerd in een onafhankelijk, multicentrum, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek met 1997 patiënten; Vergelijking van amlodipine vs. enalapril om het optreden van trombose te beperken (CAMELOT). Van deze patiënten werden er gedurende twee jaar 663 behandeld met amlodipine 5-10 mg, werden 673 patiënten behandeld met enalapril 10-20 mg en werden 655 patiënten behandeld met placebo, naast standaard zorg van statinen, bèta-blokkers, diuretica en aspirine. De belangrijkste werkzaamheidsresultaten worden gepresenteerd in Tabel 1. De resultaten geven aan dat de behandeling met amlodipine resulteerde in minder ziekenhuisopnamen voor angina en revascularisatieprocedures bij patiënten met CAD.

| Tabel 1. Incidentie van significante klinische resultaten voor CAMELOT | | | | | |
|---|------------|------------|------------|------------------------|----------|
| Cardiovasculaire incidentpercentages, Aant. (%) | | | | Amlodipine vs. placebo | |
| Resultaten | Amlodipine | Placebo | Enalapril | Hazard-ratio (95% BI) | P-waarde |
| <u>Primair eindpunt</u> | | | | | |
| Nadelige cardiovasculaire incidenten | 110 (16,6) | 151 (23,1) | 136 (20,2) | 0,69 (0,54-0,88) | ,003 |
| <u>Individuele componenten</u> | | | | | |
| Coronaire herversularisatie | 78 (11,8) | 103 (15,7) | 95 (14,1) | 0,73 (0,54-0,98) | ,03 |
| Ziekenhuisopname voor angina | 51 (7,7) | 84 (12,8) | 86 (12,8) | 0,58 (0,41-0,82) | ,002 |
| Niet-fataal MI | 14 (2,1) | 19 (2,9) | 11 (1,6) | 0,73 (0,37-1,46) | ,37 |
| Beroerte of TIA | 6 (0,9) | 12 (1,8) | 8 (1,2) | 0,50 (0,19-1,32) | ,15 |
| Cardiovasculair overlijden | 5 (0,8) | 2 (0,3) | 5 (0,7) | 2,46 (0,48-12,7) | ,27 |
| Ziekenhuisopname voor CHF | 3 (0,5) | 5 (0,8) | 4 (0,6) | 0,59 (0,14-2,47) | ,46 |
| Gereanimeerde hartstilstand | 0 | 4 (0,6) | 1 (0,1) | N.v.t. | ,04 |
| Nieuw begin perifere | 5 (0,8) | 2 (0,3) | 8 (1,2) | 2,6 (0,50-13,4) | ,24 |

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

| | | | | | |
|-------------------|--|--|--|--|--|
| vasculaire ziekte | | | | | |
|-------------------|--|--|--|--|--|

Afkortingen: CHF, congestief hartfalen; BI, betrouwbaarheidsinterval; MI, myocardinfarct; TIA, transiënte ischemische aanval.

Gebruik bij patiënten met hartfalen:

Uit hemodynamische studies en op inspanning gebaseerde gecontroleerde klinische onderzoeken onder patiënten met NYHA klasse II-IV hartfalen is gebleken dat Norvasc niet leidde tot klinische verslechtering zoals gemeten via inspanningstolerantie, linkerventrieklejectiefractione en klinische symptomen.

Uit een placebogecontroleerd onderzoek (PRAISE) dat was opgezet om patiënten met NYHA klasse III-IV hartfalen - die digoxine, diuretica en ACE-remmers kregen - te evalueren, is gebleken dat Norvasc niet leidt tot een verhoging van het risico op mortaliteit of gecombineerde mortaliteit en morbiditeit bij hartfalen.

Bij een langdurig placebogecontroleerd vervolgonderzoek (PRAISE-2) naar Norvasc bij patiënten met NYHA III en IV hartfalen zonder klinische symptomen of objectieve bevindingen die wezen op onderliggende ischemische ziekte had Norvasc geen effect op de totale cardiovasculaire mortaliteit. Deze patiënten werden behandeld met stabiele doses ACE-remmers, digitalis en diuretica. Bij dezelfde populatie werd Norvasc geassocieerd met meer meldingen van longoedeem.

Behandeling ter voorkoming van hartaanval trial (ALLHAT):

Een gerandomiseerde dubbelblinde morbiditeits-mortaliteitsstudie, genaamd de Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) werd uitgevoerd om recente geneesmiddelenbehandelingen te vergelijken: amlodipine 2,5-10 mg/d (calcium kanaalblokker) of lisinopril 10-40 mg/d (ACE-remmer) als eerstelijnsbehandelingen met die van de thiazide-diuretica, chloorthalidon 12,5-25 mg/d bij milde tot matige hypertensie.

In totaal 33.357 hypertensieve patiënten van 55 jaar of ouder werden gerandomiseerd en opgevolgd gedurende gemiddeld 4,9 jaar. De patiënten hadden minimaal één extra risicofactor voor hart- en vaatziekten (HVZ), waaronder: eerder myocardinfarct of ictus > 6 maanden vóór inschrijving of documentatie van andere atherosclerotische CVD (totaal 51,5 %), type 2 diabetes (36,1 %), HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), linker ventrikel hypertrofie aangetoond via electrocardiogram of echocardiografie (20,9 %), actief sigaretten roken (21,9 %).

Het primair eindpunt was een samenstelling van fataal coronair hartlijden of niet-fataal myocardinfarct. Er was geen significant verschil wat betreft het primaire eindpunt tussen een behandeling op basis van amlodipine en een op basis van chloorthalidon: RR 0,98 (95 % CI (0,90-1,07) p = 0,65). Bij de secundaire eindpunten was de incidentie van hartfalen (onderdeel van een samengesteld gecombineerd cardiovasculair eindpunt) significant hoger in de amlodipine-groep vergeleken met de chloorthalidon-groep (10,2 % vs. 7,7 %, RR 1,38, (95 % CI [1,25-1,52] p < 0,001)). Er was echter geen significant verschil in mortaliteit (ongeacht de oorzaak) tussen een behandeling op basis van amlodipine en een op basis van chloorthalidon, RR 0,96 (95 % CI [0,89-1,02] p = 0,20).

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De snelheid en de mate van absorptie van perindopril en amlodipine uit Perindopril/Amlodipine Krka zijn niet significant verschillend, respectievelijk, van de snelheid en de mate van absorptie van perindopril en amlodipine uit individuele tabletformules.

Perindopril:

Absorption

Na orale toediening is de absorptie van perindopril snel en de piekconcentratie binnen 1 uur volledig. De plasmahalfwaardetijd van perindopril is 1 uur.

Perindopril is een prodrug. Zevenentwintig procent van de toegediende dosis perindopril bereikt de bloedbaan in de vorm van de actieve metaboliet perindopriilaat. Behalve het actieve perindopriilaat ontstaan nog vijf andere metabolieten uit perindopril, alle inactief. De maximale plasmaconcentratie van perindopriilaat wordt binnen 3 tot 4 uur bereikt.

Aangezien de inname van voedsel de omzetting in perindopriilaat, en daarmee de biologische beschikbaarheid, vermindert, moet perindopril arginine 's morgens voor de maaltijd oraal worden toegediend als enkelvoudige eenmaaldaagse dosis.

Er is een lineair verband aangetoond tussen de dosis perindopril en de blootstelling in het plasma.

Distributie

Het distributievolume is ongeveer 0,2 l/kg bij niet-gebonden perindopriilaat. De eiwitbinding van perindopriilaat aan plasma-eiwitten is 20 %, vooral aan het angiotensineconverterend enzym, maar is afhankelijk van de concentratie.

Eliminatie

Perindopriilaat wordt in de urine uitgescheiden, en de terminale halfwaardetijd van het niet-gebonden deel is ongeveer 17 uur, waarbij de steady state binnen 4 dagen wordt bereikt.

Ouderen, hartfalen en nierfalen

De eliminatie van perindopriilaat is verminderd bij ouderen, evenals bij patiënten met hart- of nierfalen (zie rubriek 4.2). De gebruikelijke medische follow-up moet regelmatige controle van creatinine en kalium omvatten.

Afgenomen leverfunctie

De klaring van perindopriilaat bij dialyse is 70 ml/min.

Perindopril heeft een veranderde kinetiek bij patiënten met cirrose: de klaring van de oorspronkelijke stof via de lever is met de helft verminderd. De hoeveelheid gevormd perindopriilaat vermindert echter niet. Dosisaanpassing is daarom niet nodig (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Amlodipine:

Absorptie, distributie en plasma-eiwitbinding

Amlodipine wordt na orale toediening van therapeutische doses langzaam in het plasma opgenomen met maximale bloedspiegels die 6 tot 12 uur na inname bereikt worden. De absolute biologische beschikbaarheid wordt geschat op 64-80 %. Het distributievolume is ongeveer 21 l/kg. Uit *in vitro* studies is gebleken dat ongeveer 97,5 % van het circulerend amlodipine aan plasma-eiwit is gebonden.

De biologische beschikbaarheid van amlodipine wordt niet beïnvloed door voedselinname.

| | | |
|--------------------|------------|---------------|
| PI_Text038732 3 | - Updated: | Page 24 of 27 |
|--------------------|------------|---------------|

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

Biotransformatie/eliminatie

De terminale plasma-eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 35 tot 50 uur en komt overeen met een dagelijkse dosis. Amlodipine wordt voor een groot deel gemetaboliseerd door de lever tot inactieve metabolieten met 10 % van de moederverbinding en 60 % van de metabolieten die worden uitgescheiden in de urine.

Ouderen

Gebruik bij ouderen: de tijd nodig om piek-plasmaconcentraties van amlodipine te bereiken is bij oudere en jongere patiënten gelijk. Bij oudere patiënten kan de klaring van amlodipine afnemen waardoor de "Area under the Curve" (AUC) en de eliminatiehalfwaardetijd toenemen. Verhogingen in AUC en eliminatiehalfwaardetijd bij patiënten met congestief hartfalen waren volgens verwachting voor de onderzochte leeftijdsgroep van patiënten.

Afgenomen leverfunctie

Gebruik bij patiënten met een verstoorde leverfunctie: Er zijn zeer beperkte klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot toediening van amlodipine bij patiënten met leverfunctiestoornis. Patiënten met leverinsufficiëntie hebben een verminderde amlodipineklaring, hetgeen resulteert in een langere halfwaardetijd en een verhoging van AUC van ongeveer 40-60 %.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Perindopril:

In chronische orale toxiciteitsonderzoeken (bij ratten en bij apen) was het targetorgaan de nier, met reversibel letsel.

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

Reproductiviteits-toxicologische studies (ratten, muizen, konijnen en apen) toonden geen teken van embryotoxiciteit of teratogeniciteit. Maar, de angiotensine converterend-enzym remmers als klasse, bleken nadelige effecten te hebben op de laattijdige foetale ontwikkeling. Bij knaagdieren en konijnen gaf dit aanleiding tot foetaal overlijden en congenitale afwijkingen: nierletsels, als ook een toename van peri- en postnatale mortaliteit, zijn waargenomen. De vruchtbaarheid werd noch bij mannelijke, noch bij vrouwelijke ratten aangetast.

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

Amlodipine:

Reproductieve toxicologie

Onderzoeken naar voortplanting bij ratten en muizen hebben een late worp en langdurige worp en verminderde overleving van de pup aangetoond bij doseringen van ongeveer 50 keer de maximaal aanbevolen dosering voor mensen op basis van mg/kg.

Verminderde vruchtbaarheid

Er was geen effect op de vruchtbaarheid van ratten die werden behandeld met amlodipine (mannetjes gedurende 64 dagen en vrouwtjes 14 dagen vóór de paring) bij doses tot maximaal 10 mg/kg/dag (8 keer* de maximaal aanbevolen dosis voor mensen van 10 mg op basis van mg/m²). Bij een ander onderzoek met ratten waarin de mannelijke ratten gedurende 30 dagen werden behandeld met amlodipinebesilaat in een dosis die vergelijkbaar was met de dosis voor mensen op basis van mg/kg, werd vermindering van het follikel-stimulerende hormoon en testosteron in plasma aangetroffen, evenals vermindering van spermadichtheid en in het aantal volgroeide spermatiden en Sertoli-cellen.

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

Carcinogenese, mutagenese

Ratten en muizen die gedurende twee jaar werden behandeld met amlodipine in het dieet, in concentraties die werden berekend voor het verschaffen van dagelijkse doseringsniveaus van 0,5, 1,25 en 2,5 mg/kg/dag vertoonden geen aanwijzingen van carcinogeniciteit. De hoogste dosis (voor muizen, overeenkomend met, en voor ratten twee keer* de maximaal aanbevolen klinische dosis van 10 mg op basis van mg/m²) kwam dicht bij de maximaal getolereerde dosis voor muizen, maar niet voor ratten.

Mutageniciteitsonderzoeken hebben geen effecten in verband met het geneesmiddel aangetoond op de gen- of chromosoomniveaus.

* Op basis van het gewicht van de patiënt van 50 kg

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumwaterstofcarbonaat
 Microkristallijn Cellulose (E460)
 Maïszetmeel, gepregelatiniseerd
 Natriumzetmeelglycolaat (type A)
 Watervrij colloïdaal Siliciumdioxide
 Magnesiumstearaat (E470b)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.
 Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking (OPA/Al/PVC//Al folie): 10, 30, 60, 90 en 100 tabletten, in een doos.
 Geperforeerde eenheidsdosis blisterverpakking (OPA/Al/PVC//Al folie): 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 90 x 1 en 100 x 1 tablet, in een doos.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

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

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

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

| | |
|--|----------|
| Perindopril/Amlodipine Krka 4 mg/5 mg tabletten | BE511893 |
| Perindopril/Amlodipine Krka 4 mg/10 mg tabletten | BE511902 |
| Perindopril/Amlodipine Krka 8 mg/5 mg tabletten | BE511911 |
| Perindopril/Amlodipine Krka 8 mg/10 mg tabletten | BE511920 |

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20/06/2017

Datum van laatste verlenging: 10/05/2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 02/2024