

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Peramteva 5 mg/5 mg Tabletten
Peramteva 5 mg/10 mg Tabletten
Peramteva 10 mg/5 mg Tabletten
Peramteva 10 mg/10 mg Tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 5 mg perindopril tosilaat overeenkomend met 3,4 mg perindopril *in situ* omgezet tot perindopril natrium en 6,935 mg amlodipine besilaat overeenkomend met 5 mg amlodipine.

Elke tablet bevat 5 mg perindopril tosilaat overeenkomend met 3,4 mg perindopril *in situ* omgezet tot perindopril natrium en 13,87 mg amlodipine besilaat overeenkomend met 10 mg amlodipine.

Elke tablet bevat 10 mg perindopril tosilaat overeenkomend met 6,8 mg perindopril *in situ* omgezet tot perindopril natrium en 6,935 mg amlodipine besilaat overeenkomend met 5 mg amlodipine.

Elke tablet bevat 10 mg perindopril tosilaat overeenkomend met 6,8 mg perindopril *in situ* omgezet tot perindopril natrium en 13,87 mg amlodipine besilaat overeenkomend met 10 mg amlodipine.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 41,672 mg lactosemonohydraat.

Elke tablet bevat 41,672 mg lactosemonohydraat.

Elke tablet bevat 83,344 mg lactosemonohydraat.

Elke tablet bevat 83,344 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

(5 mg/5 mg) Witte, ovale, biconvexe tablet, met de inscriptie "5/5" aan de ene zijde en vlak aan de andere zijde.

Afmetingen: ongeveer 4,3 mm breed en 8,1 mm lang.

(5 mg/10 mg) Witte, vierkantige, biconvexe tablet, met de inscriptie "5/10" aan de ene zijde en vlak aan de andere zijde.

Afmetingen: ongeveer 6,2 mm breed en 6,2 mm lang.

(10 mg/5 mg) Witte, ronde, biconvexe tablet, met de inscriptie "10/5" aan de ene zijde en vlak aan de andere zijde.

Afmetingen: ongeveer 6,9 mm in diameter.

(10 mg/10 mg) Witte, ronde, biconvexe tablet, met de inscriptie "10/10" aan de ene zijde en vlak aan de andere zijde.

Afmetingen: ongeveer 8 mm in diameter.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Peramteva is geïndiceerd als substitutietherapie voor de behandeling van essentiële hypertensie en/of stabiele coronaire hartziekte 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 vaste dosiscombinatie is niet geschikt voor de initiële behandeling.

Als een verandering van de dosering vereist is, kan de dosis van de combinatie perindopril en amlodipine gewijzigd worden of individuele titratie van een vrije combinatie kan overwogen worden.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis en ouderen (zie rubrieken 4.4 en 5.2)

De eliminatie van perindoprielaat is verminderd bij ouderen en bij patiënten met nierfalen. Bijgevolg moet de gebruikelijke medische follow-up een frequente monitoring van creatinine en kalium omvatten.

De combinatie van perindopril en amlodipine mag toegediend worden aan patiënten met een $Cl_{cr} \geq 60$ ml/min, en is niet geschikt voor patiënten met een $Cl_{cr} < 60$ ml/min. Bij deze patiënten wordt een individuele dosistitratie met de monocomponenten aanbevolen.

Amlodipine in gelijke dosissen gebruikt bij oudere of jongere patiënten wordt even goed verdragen. De normale doseringsschema's worden aanbevolen bij ouderen, maar het verhogen van de dosis moet met voorzichtigheid gebeuren. Veranderingen in de plasmaconcentraties van amlodipine zijn niet gecorreleerd met de graad van nierfunctiestoornis. Amlodipine is niet dialyseerbaar.

Het gelijktijdig gebruik van perindopril en aliskiren is gecontra-indiceerd bij patiënten met nierinsufficiëntie ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (zie rubriek 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

Leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.4 en 5.2)

Er zijn geen doseringsaanbevelingen vastgesteld voor patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis; daarom moet de dosis zorgvuldig geselecteerd worden en moet gestart worden aan de ondergrens van het doseringsbereik (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Om de optimale startdosis en onderhoudsdosis te vinden bij patiënten met leverfunctiestoornis, moeten de patiënten individueel getitreerd worden met behulp van de vrije combinatie van amlodipine en perindopril. De farmacokinetiek van amlodipine is niet onderzocht bij ernstige leverinsufficiëntie. Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie moet amlodipine gestart worden in de laagste dosis en langzaam getitreerd worden.

Pediatrische patiënten

De combinatie van perindopril en amlodipine mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten omdat de werkzaamheid en de tolerantie van perindopril en amlodipine, in combinatie, niet zijn vastgesteld bij kinderen en adolescenten (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

Orale toediening.

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor andere ACE-remmers of dihydropyridine derivaten,
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem in associatie met een vroegere 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, inclusief cardiogene shock,
- Obstructie van het uitstroomkanaal van het linkerventrikel (bijv. hooggradige aortastenose),
- Hemodynamisch instabiel hartfalen na acuut myocardinfarct.
- Het gelijktijdig gebruik van perindopril en geneesmiddelen die aliskiren bevatten is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubrieken 4.2, 4.4, 4.5 en 5.1).
- 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 rubriek 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Alle waarschuwingen met betrekking tot elke monocomponent, zoals hieronder vermeld, gelden ook voor de vaste combinatie van perindopril en amlodipine.

Met betrekking tot perindopril

Overgevoeligheid/angio-oedeem:

Angio-oedeem van het gezicht, de extremiteiten, de lippen, de slijmvliezen, de tong, de glottis en/of de larynx werd zelden gemeld bij patiënten die behandeld werden met ACE-remmers, met inbegrip van perindopril (zie rubriek 4.8). Dit kan op elk moment tijdens de behandeling optreden. In dergelijke gevallen moet de combinatie van perindopril en amlodipine onmiddellijk stopgezet worden en aangepaste monitoring moet ingesteld en voortgezet worden totdat de symptomen volledig verdwenen zijn. In de gevallen waarbij de zwelling beperkt bleef tot het gezicht en de lippen, verdween de aandoening meestal zonder behandeling, hoewel antihistaminica nuttig waren om de symptomen te verlichten.

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege een verhoogd risico op angio-oedeem. Behandeling met sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis perindopril worden gestart. Behandeling met perindopril mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine kan een verhoogd risico geven op angio-oedeem (bijv. zwelling van de luchtwegen of de tong, met of zonder ademhalingsproblemen) (zie rubriek 4.5). Voorzichtigheid is geboden bij het starten van een behandeling met racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine bij een patiënt die een ACE-remmer gebruikt.

Angio-oedeem dat gepaard gaat met larynxoedeem kan fataal zijn. Als de tong, de glottis of de larynx betrokken zijn en waarschijnlijk luchtwegobstructie zullen veroorzaken, moet onmiddellijk een spoedbehandeling gegeven worden. Deze kan bestaan uit toediening van adrenaline en/of het behoud van open luchtwegen. De patiënt moet onder streng medisch toezicht geplaatst worden totdat de symptomen volledig en blijvend verdwenen zijn.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem dat niet gerelateerd was aan een behandeling met ACE-remmers, kunnen een hoger risico op angio-oedeem hebben als ze een ACE-remmer toegediend krijgen (zie rubriek 4.3).

Intestinaal angio-oedeem werd zelden gemeld bij patiënten die behandeld werden met ACE-remmers. Deze patiënten consulteerden met buikpijn (met of zonder misselijkheid of braken); in sommige gevallen was er geen voorafgaand angio-oedeem van het gezicht en waren de C-1 esterasespiegels normaal. Het angio-oedeem werd gediagnosticeerd door procedures zoals een abdominale CT-scan of echografie of bij chirurgie en de symptomen verdwenen na stopzetting van de ACE-remmer. Intestinaal angio-oedeem moet opgenomen worden in de differentiaaldiagnose bij patiënten die behandeld worden met ACE-remmers en die consulteren met buikpijn (zie rubriek 4.8).

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

Patiënten die ACE-remmers kregen tijdens LDL (low density lipoprotein)-afereze met dextraansulfaat, ontwikkelden zelden levensbedreigende anafylactoïde reacties. Deze reacties werden vermeden door de behandeling met de ACE-remmer tijdelijk te onderbreken voor elke afereze.

Anafylactoïde reacties tijdens desensibilisatie:

Patiënten die ACE-remmers krijgen tijdens een desensibilisatiebehandeling (bijv. hymenoptera-gif), ontwikkelden anafylactoïde reacties. Bij deze patiënten werden deze reacties vermeden als de ACE-remmers tijdelijk werden gestaakt, maar ze verschenen opnieuw bij onbedoelde herhaalde blootstelling.

Neutropenie/Agranulocytose/Trombocytopenie/Anemie:

Neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie werden gemeld bij patiënten die ACE-remmers kregen. Bij patiënten met een normale nierfunctie en geen andere complicerende factoren, treedt neutropenie zelden op. Perindopril moet met uiterste voorzorg gebruikt worden bij patiënten met een vasculaire collageenziekte, patiënten onder immunosuppressiva, onder behandeling met allopurinol of procainamide, of een combinatie van deze complicerende factoren, vooral in geval van een vooraf bestaande verstoorde nierfunctie. Sommige van deze patiënten ontwikkelden ernstige infecties, die in een klein aantal gevallen niet reageerden op een intensieve antibioticatherapie. Als perindopril gebruikt wordt bij dergelijke patiënten, wordt een periodieke monitoring van het aantal witte bloedcellen aanbevolen en moeten de patiënten gevraagd worden om elk teken van infectie (bijv. keelpijn, koorts) te melden.

Zwangerschap:

ACE-remmers mogen niet worden gestart tijdens de zwangerschap. Tenzij verdere behandeling met ACE-remmers essentieel wordt geacht, 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 gestopt en moet, indien nodig, een alternatieve behandeling worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Hypotensie:

ACE-remmers kunnen een bloeddruk daling teweegbrengen. Symptomatische hypotensie wordt zelden waargenomen bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie en zal eerder voorkomen bij patiënten met een volumedepletie bijv. door behandeling met diuretica, een zoutarme voeding, dialyse, diarree of braken, of bij patiënten met een ernstige renine-afhankelijke hypertensie (zie rubrieken 4.5 en 4.8). Bij patiënten met een hoog risico op symptomatische hypotensie moeten de bloeddruk, de nierfunctie en de serumkaliumspiegel nauwgezet gecontroleerd worden tijdens de behandeling met de combinatie van perindopril en amlodipine.

Dezelfde overwegingen gelden ook voor patiënten met een ischemische hartziekte of cerebrovasculaire ziekte bij wie een excessieve bloeddrukdaling zou kunnen resulteren in een myocardinfarct of een cerebrovasculair accident.

Als hypotensie optreedt, moet de patiënt in rugligging worden gelegd en moet men, indien nodig, een intraveneuze infusie van een natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9%) toedienen. Een voorbijgaande hypotensieve respons is geen contra-indicatie voor verdere dosissen, die gewoonlijk zonder problemen kunnen toegediend worden eens de bloeddruk weer gestegen is na volume-expansie.

Bij sommige patiënten met congestief hartfalen die een normale of lage bloeddruk hebben, kan verdere verlaging van de systemische bloeddruk optreden met perindopril. Dit effect is verwacht en is gewoonlijk geen reden om de behandeling te staken. Als de hypotensie symptomatisch wordt, kan een dosisverlaging of stopzetting van perindopril noodzakelijk zijn.

Aorta- en mitralisklepstenose / hypertrofische cardiomyopathie:

Zoals bij andere ACE-remmers, moet perindopril met voorzichtigheid toegediend worden bij patiënten met mitralisklepstenose en obstructie van het uitstroomkanaal van het linkerventrikel zoals aortastenose of hypertrofische cardiomyopathie.

Nierfunctiestoornis:

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

Een routine monitoring van kalium en creatinine maakt deel uit van de normale medische praktijk bij patiënten met nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.8).

Bij sommige patiënten met bilaterale nierarteriestenose of stenose van de arterie naar een enkele nier, die werden behandeld met ACE-remmers, werden verhogingen van bloedureum en serumcreatinine, die meestal reversibel waren na stopzetting van de behandeling, waargenomen. Dit is vooral waarschijnlijk bij patiënten met nierinsufficiëntie. Indien ook renovasculaire hypertensie aanwezig is, bestaat er een verhoogd risico op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie. Sommige hypertensiepatiënten zonder duidelijke vooraf bestaande renovasculaire ziekte, ontwikkelden verhogingen van bloedureum en serumcreatinine, die gewoonlijk licht en van voorbijgaande aard waren, vooral wanneer perindopril werd toegediend samen met een diureticum. Dit is waarschijnlijker bij patiënten met een vooraf bestaande nierfunctiestoornis. Een dosisverlaging en/of stopzetting van het diureticum en/of perindopril kan nodig zijn.

Leverfalen:

In zeldzame gevallen werden ACE-remmers in verband gebracht met een syndroom dat begint met cholestatische geelzucht en evolueert tot fulminante levernecrose en (soms) tot overlijden. Het mechanisme van dit syndroom is niet duidelijk. Patiënten die behandeld worden met ACE-remmers en die geelzucht of een uitgesproken stijging van de leverenzymen ontwikkelen, moeten de behandeling met de ACE-remmer stopzetten en een aangepaste medische follow-up krijgen (zie rubriek 4.8).

Ras:

ACE-remmers veroorzaken een hoger percentage angio-oedeem bij negroïde dan bij niet-negroïde patiënten. Zoals bij andere ACE-remmers zou perindopril minder effectief kunnen zijn om de bloeddruk te verlagen bij negroïde mensen dan bij niet-negroïde mensen, mogelijk omwille van de hogere prevalentie van een lage-renine status in de negroïde hypertensieve populatie.

Hoest:

Hoest werd gemeld bij gebruik van ACE-remmers. De hoest is typisch niet-productief en persisterend, en verdwijnt na stopzetting van de behandeling. Hoest geïnduceerd door ACE-remmers zou moeten opgenomen worden in de differentiaaldiagnose van hoest.

Chirurgie/anesthesie:

Bij patiënten die een zware chirurgische ingreep ondergaan of tijdens anesthesie met middelen die hypotensie veroorzaken, kan de combinatie van perindopril en amlodipine de vorming van angiotensine II blokkeren, secundair aan de compensatoire afgifte van renine. De behandeling moet een dag voor de operatie worden stopgezet. Als hypotensie optreedt en als deze wordt toegeschreven aan dit mechanisme, kan ze gecorrigeerd worden door volume-expansie.

Serumkalium

ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken door onderdrukking van de vrijgifte van aldosteron. Bij patiënten met een normale nierfunctie is het effect doorgaans niet significant. Hyperkaliëmie kan echter voorkomen bij patiënten met een verminderde nierfunctie en/of bij patiënten die kaliumsupplementen (waaronder zoutvervangers), kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, eplerenon, triamteren, of amiloride), of patiënten die andere geneesmiddelen innemen die gepaard gaan met verhogingen van de serumkaliumspiegel (bijv. heparine, trimethoprim of co-trimoxazol, ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol), en, in het bijzonder, aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers gebruiken. Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers dienen met voorzichtigheid toegepast te worden bij patiënten die ACE-remmers gebruiken, waarbij de serumkaliumspiegels en de nierfunctie gemonitord moeten worden (zie rubriek 4.5).

Diabetici:

Bij diabetespatiënten die behandeld worden met orale antidiabetica of insuline, moet de glykemie strikt gecontroleerd worden tijdens de eerste maand van de behandeling met een ACE-remmer (zie rubriek 4.5).

Niertransplantatie:

Er is geen ervaring in verband met de toediening van perindopril bij patiënten met een recente niertransplantatie.

Hemodialysepatiënten:

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

Stabiele coronaire hartziekte:

Als een episode van instabiele angina pectoris (al dan niet ernstig) optreedt tijdens de eerste maand van de behandeling met perindopril, moet een zorgvuldige evaluatie van de voordelen/risico's uitgevoerd worden vooraleer de behandeling voort te zetten.

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.

Met betrekking tot amlodipine:

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

Gebruik bij patiënten met hartfalen:

Patiënten met hartfalen moeten met voorzichtigheid worden behandeld.

In een placebogecontroleerde langetermijnstudie bij patiënten met ernstig hartfalen (NYHA-klasse III en IV) was de gemelde incidentie van longoedeem hoger in de groep die behandeld werd met amlodipine dan in de placebogroep (zie rubriek 5.1). Calciumkanaalblockers inclusief amlodipine moeten met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met congestief hartfalen; omdat ze het risico op toekomstige cardiovasculaire voorvallen en mortaliteit kunnen verhogen.

Verminderde leverfunctie:

De halfwaardetijd van amlodipine is verlengd en de AUC-waarden zijn hoger bij patiënten met een verminderde leverfunctie; er zijn geen doseringsaanbevelingen vastgesteld. Amlodipine moet bijgevolg gestart worden aan de ondergrens van het doseringsbereik en met voorzichtigheid gebruikt worden, zowel in het begin van de behandeling als bij het verhogen van de dosis. Een langzame dosistitratie en zorgvuldige monitoring kunnen vereist zijn bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis.

Ouderen:

Bij ouderen is voorzichtigheid vereist bij het verhogen van de dosis (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Verminderde nierfunctie:

Amlodipine mag in normale dosissen worden gebruikt bij deze patiënten. Veranderingen in amlodipine plasmaconcentraties zijn niet gecorreleerd met de graad van nierfunctiestoornis. Amlodipine is niet dialyseerbaar.

Met betrekking tot de combinatie van perindopril en amlodipine

Alle waarschuwingen in verband met elke monocomponent, zoals hierboven vermeld, zijn ook van toepassing op de vaste combinatie van perindopril en amlodipine.

Voorzorgen bij gebruik

Interacties

Het gelijktijdig gebruik van de combinatie van perindopril en amlodipine met lithium, kaliumsparende diuretica of kaliumsupplementen, of dantroleen wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Het gebruik van perindopril in combinatie met aliskiren is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubriek 4.3, 4.5 en 5.1).

Hulpstoffen:

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Met betrekking tot perindopril

Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen

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

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine kan een verhoogd risico geven op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

Dubbele blokkering van het renine-angiotensine-aldosteron systeem (RAAS)

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).

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen:

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers

Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met perindopril worden behandeld. Kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers kunnen een significante verhoging van het serumkalium veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van perindopril met andere middelen die het serumkalium verhogen, zoals trimethoprim en co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), omdat bekend is dat trimethoprim een kaliumsparende diureticum is zoals amiloride. Daarom wordt een combinatie van perindopril en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is, moeten deze middelen met voorzichtigheid gebruikt worden, met regelmatige controle van de serumkaliumspiegel.

Lithium:

Reversibele verhogingen van de serumlithiumconcentraties en toxiciteit (ernstige neurotoxiciteit) werden gemeld tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-remmers. De combinatie van perindopril met lithium wordt niet aanbevolen. Als de combinatie noodzakelijk blijkt te zijn, wordt een zorgvuldige monitoring van de serumlithiumspiegels aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Estramustine:

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

Gelijktijdig gebruik waarbij men extra voorzichtig moet zijn:

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.

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

Als ACE-remmers tegelijk met niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (d.w.z. acetylsalicylzuur in een ontstekingsremmend doseringsschema, COX-2-remmers en niet-selectieve NSAID's) worden toegediend, kan het bloeddrukverlagende effect afnemen. Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en NSAID's kan leiden tot een verhoogd risico op verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijke acute nierinsufficiëntie, en tot een verhoging van het serumkalium, vooral bij patiënten met een vooraf bestaande slechte nierfunctie. De combinatie moet met voorzichtigheid worden toegediend, vooral bij ouderen. De patiënten moeten goed gehydrateerd worden en er moet worden overwogen om de nierfunctie te controleren na het opstarten van de gelijktijdige behandeling, en periodiek daarna.

Antidiabetica (insuline, hypoglykemische sulfamiden):

Het gebruik van ACE-remmers kan het hypoglykemische effect versterken bij diabetici die behandeld worden met insuline of met hypoglykemische sulfonamiden. Hypoglykemische episodes komen zeer zelden voor (er is waarschijnlijk een verbetering van de glucosetolerantie waardoor de behoefte aan insuline vermindert).

Gelijktijdig gebruik dat in acht moet genomen worden:

Diuretica:

Patiënten die behandeld worden met diuretica, en vooral deze die een volume- en/of zoutdepletie vertonen, kunnen een excessieve bloeddrukdaling vertonen na het opstarten van de behandeling met een ACE-remmer. De kans op hypotensieve effecten kan verminderd worden door de behandeling met het diureticum te stoppen, het volume of de zoutinname te verhogen voor de start van de behandeling met lage en progressieve dosissen van perindopril.

Sympathomimetica:

Sympathomimetica kunnen de bloeddrukverlagende effecten van ACE-remmers verminderen.

Goud:

Nitritoïde reacties (met symptomen zoals blozen van het gezicht, misselijkheid, braken en hypotensie) zijn zelden gemeld bij patiënten die behandeld werden met injecteerbaar goud (natriumaurothiomalaat) en een gelijktijdige behandeling met ACE-remmers waaronder perindopril.

Met betrekking tot amlodipine

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen:

Dantroleen (infusie): Bij dieren werden dodelijke ventriculaire fibrillatie en cardiovasculaire collaps waargenomen in associatie met hyperkaliëmie na toediening van verapamil en intraveneus dantroleen. Omwille van het risico op hyperkaliëmie wordt het aanbevolen om de gelijktijdige toediening van calciumkanaalblockers zoals amlodipine te vermijden bij patiënten die gevoelig zijn voor maligne hyperthermie en bij de behandeling van maligne hyperthermie.

Gelijktijdig gebruik waarbij men extra voorzichtig moet zijn:

CYP3A4-inductoren: Bij gelijktijdige toediening van bekende inductoren van CYP3A4 kan de plasmaconcentratie van amlodipine variëren. Daarom dient de bloeddruk te worden gecontroleerd en moet een dosisaanpassing worden overwogen zowel tijdens als na gelijktijdig gebruik van medicatie, in het bijzonder met sterke CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine, hypericum perforatum).

CYP3A4-remmers: Gelijktijdig gebruik van amlodipine met sterke of matige CYP3A4-remmers (proteaseremmers, azool antimycotica, macroliden zoals erythromycine of clarithromycine, verapamil of diltiazem) kan leiden tot een significante toename van de blootstelling aan amlodipine. De klinische manifestatie van deze PK variaties kan meer uitgesproken zijn bij ouderen. Bijgevolg kunnen klinische monitoring en dosisaanpassing nodig zijn.

Clarithromycine is een remmer van CYP3A4. Er bestaat een verhoogd risico op hypotensie bij patiënten die clarithromycine krijgen in combinatie met amlodipine. Strikte observatie van de patiënten wordt aanbevolen wanneer amlodipine gelijktijdig met clarithromycine wordt toegediend.

Gelijktijdig gebruik dat in acht moet genomen worden:

De bloeddrukverlagende effecten van amlodipine komen bovenop de bloeddrukverlagende effecten van andere geneesmiddelen met bloeddrukverlagende eigenschappen.

Andere combinaties:

In klinische interactiestudies had amlodipine geen effect op de farmacokinetiek van atorvastatine, digoxine, warfarine of ciclosporine.

De toediening van amlodipine met pompelmoes of pompelmoessap wordt niet aanbevolen omdat de biologische beschikbaarheid toegenomen kan zijn bij sommige patiënten, wat leidt tot verhoogde bloeddrukverlagende effecten.

Simvastatine:

Gelijktijdige toediening van multipelen dosissen van 10 mg amlodipine met 80 mg simvastatine resulteerde in een toename van 77% van de blootstelling aan simvastatine in vergelijking met simvastatine alleen. Beperk de dosis simvastatine bij patiënten onder amlodipine tot 20 mg per dag.

Tacrolimus:

Er bestaat een risico op verhoogde bloedspiegels van tacrolimus bij gelijktijdige toediening met amlodipine. Om toxiciteit van tacrolimus te voorkomen, is bij toediening van amlodipine bij een patiënt die met tacrolimus wordt behandeld, monitoring van de bloedspiegels van tacrolimus en indien nodig een aanpassing van de dosering van tacrolimus vereist.

Met betrekking tot de combinatie van perindopril en amlodipine

Gelijktijdig gebruik waarbij men extra voorzichtig moet zijn:

Baclofen. Versterking van het antihypertensief effect. Monitoring van de bloeddruk en de nierfunctie, en dosisaanpassing van het antihypertensivum indien nodig.

Gelijktijdig gebruik dat in acht moet genomen worden:

- Antihypertensiva (zoals bètablokkers) en vasodilatoren:
- Gelijktijdig gebruik van deze middelen kan de bloeddrukverlagende effecten van perindopril en amlodipine verhogen. Gelijktijdig gebruik met nitroglycerine en andere nitraten of andere vasodilatoren kan de bloeddruk verder verlagen en moet bijgevolg voorzichtig overwogen worden.
- Corticosteroiden, tetracosactide: verlaging van het bloeddrukverlagend effect (zout- en waterretentie als gevolg van de corticosteroiden).
- Alfablokkers (prazosine, alfuzosine, doxazosine, tamsulosine, terazosine): toegenomen antihypertensief effect en verhoogd risico op orthostatische hypotensie.
- Amifostine: kan het bloeddrukverlagend effect van amlodipine versterken.
- Tricyclische antidepressiva/antipsychotica/anesthetica: toegenomen antihypertensief effect en verhoogd risico op orthostatische hypotensie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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

wordt de combinatie van perindopril en amlodipine niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap;

is de combinatie van perindopril en amlodipine gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap.

De combinatie van perindopril en amlodipine wordt niet aanbevolen tijdens de borstvoeding. Er moet beslist worden om ofwel de borstvoeding te onderbreken ofwel de behandeling met de combinatie van perindopril en amlodipine te onderbreken, rekening houdend met het belang van deze behandeling voor de moeder.

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).

Het epidemiologisch bewijs in verband met het risico op teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap was niet doorslaggevend; een lichte verhoging van het risico kan echter niet uitgesloten worden. Tenzij verdere behandeling met ACE-remmers essentieel wordt geacht, 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 gestopt en moet, indien nodig, een alternatieve behandeling worden gestart.

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

In geval van blootstelling aan ACE-remmers vanaf het tweede trimester van de zwangerschap, wordt een echografische controle van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

Zuigelingen waarvan de moeders ACE-remmers hebben ingenomen, moeten strikt geobserveerd worden voor hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Met betrekking tot amlodipine

De veiligheid van amlodipine tijdens de zwangerschap bij de mens is niet vastgesteld.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken bij hoge dosissen (zie rubriek 5.3). Het gebruik tijdens de zwangerschap wordt alleen aanbevolen als er geen veiliger alternatief is en als de ziekte zelf een hoger 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 de borstvoeding, wordt perindopril niet aanbevolen en zijn alternatieve behandelingen met een beter bewezen veiligheidsprofiel

tijdens de borstvoeding te verkiezen, in het bijzonder bij het zogen van een pasgeboren of vroegtijdig geboren zuigeling.

Met betrekking tot amlodipine

Amlodipine wordt uitgescheiden in moedermelk. Het percentage van de maternale dosis dat wordt ontvangen door de zuigeling werd geschat met een interkwartielafstand van 3 - 7%, met een maximum van 15%. Niet bekend is welk effect amlodipine op zuigelingen heeft. De beslissing om de borstvoeding voort te zetten/stop te zetten of de behandeling met amlodipine voort te zetten/stop te zetten, moet genomen worden rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling met amlodipine voor de moeder.

Vruchtbaarheid:

Reversibele biochemische veranderingen in de kop van de spermatozoa werden gemeld bij sommige patiënten die behandeld werden met calciumkanaalblockers. De klinische gegevens zijn onvoldoende met betrekking tot het potentieel effect van amlodipine op de vruchtbaarheid. In een studie bij ratten werden ongewenste effecten op de mannelijke vruchtbaarheid waargenomen (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 de combinatie van perindopril en amlodipine op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Amlodipine kan geringe tot matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Als de patiënten last hebben van duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid, uitputting of misselijkheid, kan het reactievermogen verminderd zijn. Voorzichtigheid wordt aanbevolen, vooral in het begin van de behandeling.

4.8 Bijwerkingen

a) Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Perindopril

Het veiligheidsprofiel van perindopril komt overeen met het veiligheidsprofiel van ACE-remmers:

De meest frequente bijwerkingen die worden gerapporteerd in klinische trials en die werden waargenomen bij perindopril zijn: duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie, vertigo, gezichtsstoornissen, tinnitus, hypotensie, hoesten, dyspneu, buikpijn, constipatie, diarree, dysgeusie, dyspepsie, misselijkheid, braken, pruritus, huiduitslag, spierkrampen en asthenie.

Amlodipine

De meest frequent gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling zijn slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn, hartkloppingen, opvliegers, buikpijn, misselijkheid, zwelling van de enkels, oedeem en vermoeidheid.

b) Tabel van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen tijdens behandeling met perindopril of amlodipine apart toegediend en worden volgens de MedDRA classificatie gerangschikt per lichaamssysteem en volgens de volgende frequentie:

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

MedDRA Systeem/ Orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie	
		Amlodipine	Perindopril
Bloed- en lymfestelselaan- doeningen	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 met een aangeboren G-6PDH-deficiëntie (zie rubriek 4.4)	-	Zeer zelden
	Daling van hemoglobine en hematocriet	-	Zeer zelden
Immuunsysteem aandoeningen	Allergische reacties	Zeer zelden	Soms
Endocriene aandoeningen	Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)		Zelden
Voedings- en stofwisselings- stoornissen	Hyperglykemie	Zeer zelden	-
	Hypoglykemie (zie rubrieken 4.4 en 4.5)	-	Soms*
	Hyponatriëmie	-	Soms *
	Hyperkaliëmie reversibel na het stoppen (zie rubriek 4.4)	-	Soms *
Psychische stoornissen	Slapeloosheid	Soms	-
	Stemmingsveranderingen (inclusief angst)	Soms	Soms
	Depressie	Soms	Soms
	Slaapstoornissen	-	Soms
	Verwardheid	Zelden	Zeer zelden
Zenuwstelsel- aandoeningen	Slaperigheid (vooral in het begin van de behandeling)	Vaak	Soms *
	Duizeligheid (vooral in het begin van de behandeling)	Vaak	Vaak
	Hoofdpijn (vooral in het begin van de behandeling)	Vaak	Vaak
	Dysgeusie	Soms	Vaak
	Tremor	Soms	-
	Hypo-esthesie	Soms	-
	Paresthesie	Soms	Vaak
	Syncope	Soms	Soms *
	Hypertonie	Zeer zelden	-
	Perifere neuropathie	Zeer zelden	-
	Extrapyramidale stoornis	Niet bekend	-
	Vertigo	-	Vaak
Oogaandoenin- gen	Visusstoornissen (inclusief diplopie)	Soms	Vaak
Evenwichtsor- gaan- en ooraandoenin- gen	Tinnitus	Soms	Vaak
Hartaandoenin- gen	Palpataties	Vaak	Soms *
	Angina pectoris	-	Zeer zelden

MedDRA Systeem/ Organ	Bijwerkingen	Frequentie	
		Amlodipine	Perindopril
	Myocardinfarct mogelijk secundair aan excessieve hypotensie bij hoog-risico patiënten (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Zeer zelden
	Aritmie (met inbegrip van bradycardie, ventriculaire tachycardie en atriale fibrillatie)	Zeer zelden	Zeer zelden
	Tachycardie	-	Soms *
Bloedvataan- doeningen	Flushing	Vaak	Zelden
	Hypotensie (en effecten gerelateerd aan hypotensie)	Soms	Vaak
	Beroerte mogelijk secundair aan excessieve hypotensie bij hoog-risico patiënten (zie rubriek 4.4)	-	Zeer zelden
	Vasculitis	Zeer zelden	Soms *
	Raynaud-fenomeen	-	Niet bekend
Ademhalings- stelsel, borstkas- of mediastinum- aandoeningen	Dyspneu	Soms	Vaak
	Rhinitis	Soms	Zeer zelden
	Hoest	Zeer zelden	Vaak
	Bronchospasmen	-	Soms
	Eosinofiele pneumonie	-	Zeer zelden
Maagdarmstel- selaandoeninge n	Tandvleeshyperplasie	Zeer zelden	-
	Buikpijn, misselijkheid	Vaak	Vaak
	Braken	Soms	Vaak
	Dyspepsie	Soms	Vaak
	Veranderde stoelganggewoonten	Soms	-
	Droge mond	Soms	Soms
	Diarree, constipatie	Soms	Vaak
	Pancreatitis	Zeer zelden	Zeer zelden
	Gastritis	Zeer zelden	-
	Dysgeusie		Vaak
Lever- en gal- aandoeningen	Hepatitis, geelzucht	Zeer zelden	-
	Cytolytische of cholestatische hepatitis (zie rubriek 4.4)	-	Zeer zelden
	Verhoogde leverenzymen (meestal consistent met cholestase)	Zeer zelden	-
Huid- en onderhuidaan- doeningen	Oedeem van Quincke	Zeer zelden	-
	Angio-oedeem van gezicht, extremiteiten, lippen, slijmvlieszen, tong, glottis en/of larynx (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Soms
	Erythema multiforme	Zeer zelden	Zeer zelden
	Alopecia	Soms	-
	Purpura	Soms	-
	Verkleuring van de huid	Soms	-
	Hyperhidrosis	Soms	Soms
	Pruritus	Soms	Vaak
	Huiduitslag, exantheem	Soms	Vaak
	Urticaria	Zeer zelden	Soms
	Stevens-Johnson Syndroom	Zeer zelden	-
	Toxische epidermale necrolyse	Niet bekend	-
	Exfoliatieve dermatitis	Zeer zelden	-
	Fotosensibiliteit	Zeer zelden	Soms *
	Verergering van psoriasis	-	Zelden
Pemfigoïd	-	Soms *	

MedDRA Systeem/ Systeem	Bijwerkingen	Frequentie	
		Amlodipine	Perindopril
Skeletspierstel- sel- en bindweefselaan- doeningen	Zwelling van de enkels	Vaak	-
	Artralgie, myalgie	Soms	Soms *
	Spijkrampen	Soms	Vaak
	Rugpijn	Soms	-
Nier- urine- en doeningen	Mictiestoornis, nycturie, toegenomen mictiefrequentie	Soms	-
	Nierfunctiestoornis	-	Soms
	Anurie/oligurie		Zelden
	Acuut nierfalen	-	Zelden
Voortplantings- stelsel- en borstaandoenin- gen	Impotentie	Soms	Soms
	Gynaecomastie	Soms	-
	Erectieproblemen	-	Soms
Algemene aandoeningen en toedienings- plaatsstoornis- sen	Oedeem	Vaak	Soms *
	Vermoeidheid	Vaak	-
	Pijn op de borst	Soms	Soms *
	Asthenie	Soms	Vaak
	Pijn	Soms	-
	Malaise	Soms	Soms *
	Pyrexie	-	Soms *
Onderzoeken	Gewichtstoename, gewichtsafname	Soms	-
	Verhoging van serum bilirubine en leverenzymen	-	Zelden
	Verhogingen van bloedureum en serumcreatinine (zie rubriek 4.4)	-	Soms *
Letsels, intoxicaties en Verrichtingen- complicaties	Vallen	-	Soms*

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

Aanvullende informatie in verband met amlodipine

Uitzonderlijke gevallen van extrapiramideaal syndroom zijn gemeld met calciumkanaalblokkers.

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 het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie – Postbus 97- 1000 Brussel Madou - Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Er is geen informatie over overdosering met de combinatie van perindopril en amlodipine bij de mens.

Voor amlodipine is de ervaring met intentionele overdosering bij de mens beperkt.

Symptomen: de beschikbare gegevens suggereren dat massieve overdosering zou kunnen leiden tot excessieve perifere vasodilatatie en mogelijk reflexe tachycardie. Uitgesproken en waarschijnlijk langdurige systemische hypotensie tot en met shock met fatale afloop werden gemeld.

Behandeling: klinisch significante hypotensie als gevolg van overdosering van amlodipine vereist actieve cardiovasculaire ondersteuning inclusief frequente controle van de hart- en ademhalingsfunctie, het hoger leggen van de extremiteiten en aandacht voor het circulerende vochtvolume en de urineproductie.

Een vasoconstrictor kan nuttig zijn om de vasculaire tonus en de bloeddruk te herstellen, op voorwaarde dat er geen contra-indicatie voor zijn gebruik is. Intraveneus toegediend calciumgluconaat kan helpen bij het omkeren van de effecten van calciumkanaalblokkade.

Een maagspoeling kan in sommige gevallen nuttig zijn. Bij gezonde vrijwilligers bleek actieve kool tot twee uur na toediening van 10 mg amlodipine de absorptiesnelheid van amlodipine te verlagen.

Omdat amlodipine sterk eiwitgebonden is, heeft dialyse waarschijnlijk geen effect.

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

De aanbevolen behandeling van overdosering is een intraveneus infuus van een fysiologische zoutoplossing. Als hypotensie optreedt, moet de patiënt in een shockhouding worden geplaatst. Indien beschikbaar, kan ook een infusie van angiotensine II en/of de intraveneuze toediening van catecholamines overwogen worden. Perindopril kan uit de algemene circulatie verwijderd worden door hemodialyse. (Zie rubriek 4.4). Een behandeling met een pacemaker is aangewezen bij therapieresistente bradycardie. Vitale tekenen, serumelektrolyten en creatininespiegels moeten continu gecontroleerd worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Perindopril:

Werkingsmechanisme

Perindopril is een remmer van het enzym dat angiotensine I omzet in angiotensine II (angiotensineconversie-enzym ACE). Het conversie-enzym, of kinase, is een exopeptidase dat zorgt voor de omzetting van angiotensine I in de vasoconstrictor angiotensine II, alsook voor de afbraak van de vasodilatator bradykinine tot een inactief heptapeptide. De remming van ACE resulteert in een daling van angiotensine II in het plasma, wat leidt tot een verhoogde plasmarenine-activiteit (door remming van de negatieve feedback van de reninesecretie) en verminderde secretie van aldosteron. Omdat ACE bradykinine inactieveert, resulteert de remming van ACE ook in een verhoogde activiteit van de circulerende en lokale kallikreïne-kinine systemen (en bijgevolg ook in de activering van het prostaglandinesysteem). Het is mogelijk dat dit mechanisme bijdraagt tot de bloeddrukverlagende werking van ACE-remmers en gedeeltelijk verantwoordelijk is voor sommige van hun bijwerkingen (bijv. hoest).

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

Farmacodynamische effecten

Hypertensie:

Perindopril is actief bij alle graden van hypertensie: licht, matig, ernstig; er wordt een daling van de systolische en diastolische bloeddrukken waargenomen zowel in liggende als in staande houding.

Perindopril vermindert de perifere vaatweerstand, wat leidt tot een bloeddrukdaling. Als gevolg daarvan stijgt de perifere bloedstroom zonder een effect op de hartfrequentie.

De renale doorbloeding neemt meestal toe, terwijl de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) gewoonlijk onveranderd blijft.

De antihypertensieve activiteit is maximaal 4 tot 6 uur na een eenmalige dosis en houdt 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 tachyfylixie.

Stopzetting van de behandeling leidt niet tot een rebound effect.

Perindopril vermindert de hypertrofie van het linkerventrikel.

Bij de mens bleek perindopril vasodilaterende eigenschappen te hebben. Het verbetert de elasticiteit van de grote arteriën en vermindert de media/lumen-verhouding van kleine arteriën.

Patiënten met een stabiele coronaire hartziekte:

De EUROPA studie was een multicentrische, internationale, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studie die 4 jaar duurde.

Twaalfduizenttweehonderdenachtien (12.218) patiënten ouder dan 18 jaar werden gerandomiseerd voor 8 mg perindopril tert-butylamine (equivalent aan 10 mg perindopril arginine) (n=6110) of placebo (n=6108).

De studiepopulatie had bewezen coronaire hartziekte zonder bewijs van klinische tekenen van hartfalen. Globaal had 90% van de patiënten een voorgeschiedenis van myocardinfarct en/of coronaire revascularisatie. De meeste van de patiënten kregen de studiemedicatie naast een klassieke behandeling met plaatjesaggregatieremmers, lipidenverlagende middelen en bètablokkers.

Het belangrijkste werkzaamheids criterium was het samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en/of hartstilstand met succesvolle reanimatie. De behandeling met 8 mg perindopril tert-butylamine (equivalent aan 10 mg perindopril arginine) eenmaal per dag resulteerde in een significante absolute reductie van het primair eindpunt van 1,9% (relatieve risicoreductie van 20%, 95%CI [9,4; 28,6] - $p < 0,001$).

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct en/of revascularisatie werd een absolute reductie van het primair eindpunt van 2,2 % waargenomen, wat overeenstemt met een relatieve risicoreductie van 22,4 % (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 Nephropathy in Diabetes) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.

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 remmer van de calciumionen-influx van de dihydropyridine-groep (langzame kanaalblokker of calciumionantagonist) en remt de transmembranaire influx van calciumionen in de hartspiercel en de gladde spiercellen.

Het mechanisme van de antihypertensieve werking van amlodipine is toe te schrijven aan een direct relaxerend effect op het vasculair glad spierweefsel. Het precieze mechanisme waardoor amlodipine angina pectoris verlicht, is niet volledig bekend, maar amlodipine verlicht de totale ischemische last door de volgende twee effecten:

- Amlodipine verwijdt de perifere arteriolen en verlaagt zo de totale perifere weerstand (afterload) waartegen het hart pompt. Omdat de hartfrequentie stabiel blijft, vermindert deze ontlasting van het hart het energieverbruik en de zuurstofbehoeften van het myocard.
- Het werkingsmechanisme van amlodipine omvat waarschijnlijk ook een dilatatie van de grote coronaire arteriën en coronaire arteriolen, zowel in normale als in ischemische zones. Deze dilatatie verhoogt de zuurstoftoevoer naar het myocard bij patiënten met spasmen van de coronaire arteriën (Prinzmetal angina of variant).

Farmacodynamische effecten

Bij patiënten met hypertensie biedt de eenmaal daagse toediening klinisch significante bloeddrukverlagingen, zowel liggend als staand, over de volledige periode van 24 uur. Omwille van de langzaam intredende werking, is acute hypotensie niet kenmerkend voor de toediening van amlodipine.

Bij patiënten met angina pectoris verhoogt de eenmaal daagse toediening van amlodipine de totale inspanningsduur, de tijd tot aanvang van angina pectoris en de tijd tot 1 mm ST-segment depressie, en verlaagt amlodipine zowel de frequentie van de aanvallen van angina pectoris als het gebruik van glyceryltrinitraattabletten.

Amlodipine is niet geassocieerd met ongewenste metabole effecten of veranderingen in plasmalipiden en is geschikt voor gebruik bij patiënten met astma, diabetes en jicht.

Patiënten met coronaire hartziekte (CHZ):

De werkzaamheid van amlodipine op het vlak van de preventie van klinische voorvallen bij patiënten met coronaire hartziekte (CHZ) werd geëvalueerd in een onafhankelijke, multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie bij 1997 patiënten: Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT). Van deze patiënten werden er 663 behandeld met amlodipine 5-10 mg, 673 patiënten werden behandeld met enalapril 10-20 mg en 655 patiënten werden behandeld met placebo, naast standaardzorg met statines, bètablokkers, diuretica

en aspirine, gedurende 2 jaar. De belangrijkste resultaten op het vlak van werkzaamheid worden voorgesteld in Tabel 1. De resultaten tonen aan dat behandeling met amlodipine gepaard ging met minder ziekenhuisopnamen voor angina pectoris en revascularisatieprocedures bij patiënten met CHZ.

Tabel 1. Incidentie van significante klinische uitkomsten in CAMELOT						
Aantal cardiovasculaire voorvallen (%)				Amlodipine versus placebo		
Uitkomsten	Amlodipine	Placebo	Enalapril	Hazard Ratio (95% CI)	P-waarde	
<u>Primair eindpunt</u> Ongewenste cardiovasculaire voorvallen	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)		0,003
<u>Individuele componenten</u>						
Coronaire revascularisatie	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)		0,03
Ziekenhuisopname voor angina pectoris	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)			0,002
Niet-fataal MI	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,58 (0,41-0,82)		0,37
Beroerte of TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,73 (0,37-1,46)		0,15
Cardiovasculair overlijden	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)			0,27
Ziekenhuisopname voor CHF	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,50 (0,19-1,32)		0,46
Gereanimeerde hartstilstand	0	4 (0,6)	1 (0,1)	2,46 (0,48-12,7)		0,04
Nieuw opgetreden perifere vaatziekte	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	0,59 (0,14-2,47)		0,24
				NA		
				2,6 (0,50-13,4)		

Afkortingen: CHF, congestief hartfalen; CI, betrouwbaarheidsinterval; MI, myocardinfarct; TIA, transient ischemic attack (voorbijgaande ischemische aanval).

Gebruik bij patiënten met hartfalen:

Hemodynamische studies en gecontroleerde klinische studies gebaseerd op inspanning bij patiënten met NYHA klasse II-IV hartfalen toonden aan dat amlodipine niet leidde tot klinische verslechtering zoals gemeten met behulp van inspanningstolerantie, linkerventrikel ejectiefractie en klinische symptomen. Een placebogecontroleerde studie (PRAISE) die ontworpen werd om patiënten met NYHA klasse III-IV hartfalen - die digoxine, diuretica en ACE-remmers kregen - te evalueren, toonde aan dat amlodipine niet leidde tot een verhoging van het risico op mortaliteit of gecombineerde mortaliteit en morbiditeit bij patiënten met hartfalen.

In een langetermijn, placebogecontroleerde follow-up studie (PRAISE-2) van amlodipine bij patiënten met NYHA III en IV hartfalen die geen klinische symptomen of objectieve bevindingen suggestief voor een onderliggende ischemische ziekte hadden, en die behandeld werden met stabiele dosissen ACE-remmers, digitalis en diuretica, had amlodipine geen effect op de totale cardiovasculaire mortaliteit. In dezelfde populatie was amlodipine geassocieerd met meer meldingen van longoedeem.

Studie in verband met de behandeling voor de preventie van een hartaanval (ALLHAT):

Een gerandomiseerde dubbelblinde morbiditeit-mortaliteitsstudie, genaamd de Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), werd uitgevoerd om recentere

geneesmiddelen te vergelijken: amlodipine 2,5-10 mg/d (calciumkanaalblokker) of lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-remmer) als eerstelijnsbehandelingen met deze van thiazide-diuretica, chloorthalidon 12,5-25 mg/dag bij lichte tot matige hypertensie.

In totaal 33.357 hypertensieve patiënten van 55 jaar of ouder werden gerandomiseerd en gedurende gemiddeld 4,9 jaar opgevolgd. De patiënten hadden minstens één bijkomende risicofactor voor coronaire hartziekte (CHZ), waaronder: vroeger myocardinfarct of beroerte > 6 maanden vóór de inclusie of documentatie van een andere atherosclerotische cardiovasculaire aandoening (totaal 51,5%), type 2 diabetes (36,1%), HDL-C < 35 mg/dL (11,6%), linkerventrikel hypertrofie gediagnosticeerd met behulp van electrocardiogram of echocardiografie (20,9%), huidig sigarettenroken (21,9%).

Het primair eindpunt was een composiet van fatale CHZ of niet-fataal myocardinfarct. Er was geen significant verschil in het primair 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 de behandeling op basis van amlodipine en de behandeling op basis van chloorthalidon, RR 0,96 (95% CI [0,89-1,02] p=0,20).

Pediatrische patiënten (vanaf 6 jaar)

In een studie bij 268 kinderen van 6 tot 17 jaar met voornamelijk secundaire hypertensie bleek uit een vergelijking van een dosis van 2,5 mg en een dosis van 5 mg amlodipine met placebo dat beide dosissen de systolische bloeddruk significant meer verlaagden dan placebo. Het verschil tussen de twee dosissen was niet statistisch significant.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De snelheid en de mate van absorptie van perindopril en amlodipine in de combinatie van perindopril en amlodipine zijn niet significant verschillend, respectievelijk, van de snelheid en de mate van absorptie van perindopril en amlodipine in individuele tabletformuleringen.

Perindopril:

Absorptie

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

Perindopril is een pro-drug. Zevenentwintig procent van de toegediende dosis perindopril bereikt de bloedbaan als de actieve metaboliet perindopriilaat. Behalve het actieve perindopriilaat, levert perindopril vijf metabolieten, die allemaal inactief zijn. De piekplasmaconcentratie van perindopriilaat wordt bereikt binnen 3 tot 4 uur.

Omdat de inname van voedsel de omzetting tot perindopriilaat vermindert, en bijgevolg de biologische beschikbaarheid, moet perindopril oraal toegediend worden in een eenmalige dagelijkse dosering 's morgens voor de maaltijd.

Er is een lineaire verhouding tussen de dosis van perindopril en de plasmaplasmablootstelling aangetoond.

Distributie

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

Eliminatie

Perindopriilaat wordt uitgescheiden in de urine en de terminale halfwaardetijd van de ongebonden fractie is ongeveer 17 uur, wat binnen 4 dagen resulteert in een steady-state.

Speciale populaties

De eliminatie van perindopriilaat is verminderd bij ouderen, en ook bij patiënten met hartfalen of nierfalen (zie rubriek 4.2). Bijgevolg moet de gebruikelijke medische follow-up een frequente controle van creatinine en kalium omvatten.

De dialyseklaring van perindopriilaat is gelijk aan 70 ml/min.

De kinetiek van perindopril is gewijzigd bij patiënten met cirrose: de leverklaring van de moedermolecule is met de helft verminderd. De hoeveelheid gevormd perindopriilaat is echter niet verminderd en bijgevolg is er geen dosisaanpassing vereist (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Amlodipine:

Absorptie, distributie, plasmaproteïnebinding

Na orale toediening van therapeutische dosissen wordt amlodipine goed geabsorbeerd met piekbloedspiegels tussen 6-12 uur na toediening. De absolute biologische beschikbaarheid werd geschat tussen 64 en 80%. Het distributievolume is ongeveer 21 l/kg. *In vitro* studies toonden aan dat ongeveer 97,5% van het circulerende amlodipine gebonden is aan plasma-eiwitten.

De biologische beschikbaarheid van amlodipine wordt niet beïnvloed door voedselinname.

Biotransformatie/eliminatie

De terminale plasma-eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 35 tot 50 uur en is consistent met eenmaal daagse toediening. Amlodipine wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever tot inactieve metabolieten, waarbij 10% van de oorspronkelijke verbinding en 60% van de metabolieten via de urine worden uitgescheiden.

Ouderen

De tijd tot het bereiken van de piekplasmaconcentraties van amlodipine is vergelijkbaar bij oudere en jongere personen. Bij oudere patiënten neigt de klaring van amlodipine af te nemen, met als gevolg verhogingen van de AUC en de eliminatiehalfwaardetijd. Toenamen van de AUC en de eliminatiehalfwaardetijd bij patiënten met congestief hartfalen waren zoals verwacht voor de bestudeerde leeftijdsgroep van patiënten.

Leverfunctiestoornis

Er zijn zeer beperkte klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot de toediening van amlodipine bij patiënten met leverfunctiestoornis. Patiënten met leverinsufficiëntie hebben een verminderde klaring van amlodipine wat resulteert in een langere halfwaardetijd en een toename van de AUC met ongeveer 40-60%.

Pediatrische patiënten

Er werd een farmacokinetische populatiestudie uitgevoerd bij 74 hypertensieve kinderen van 1 tot 17 jaar (met 34 patiënten van 6 tot 12 jaar en 28 patiënten van 13 tot 17 jaar) die een- of tweemaal per dag een dosis amlodipine tussen 1,25 en 20 mg kregen. Bij kinderen van 6 tot 12 jaar en adolescenten van 13 tot 17 jaar was de typische orale klaring (CL/F) respectievelijk 22,5 en 27,4 l/u bij jongens en respectievelijk 16,4 en 21,3 l/u bij meisjes. Er werd een grote interindividuele variabiliteit in blootstelling waargenomen. Gegevens gerapporteerd bij kinderen jonger dan 6 jaar zijn beperkt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Perindopril:

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

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

De studies op het gebied van reproductietoxiciteit (ratten, muizen, konijnen en apen) toonden geen tekenen van embryotoxiciteit of teratogeniciteit. De angiotensineconversie-enzymremmers als klasse bleken echter ongewenste effecten te hebben op de laattijdige foetale ontwikkeling, die resulteerden in foetaal overlijden en congenitale effecten bij knaagdieren en konijnen: er werden nierletsels waargenomen, alsook een toename van de peri- en postnatale mortaliteit.

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

Amlodipine:

Reproductiestudies bij ratten en muizen toonden een uitstel van de worp, een langere duur van de bevalling 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 uitgedrukt in mg/kg.

Er was geen effect op de vruchtbaarheid van ratten die behandeld werden met amlodipine (mannetjes gedurende 64 dagen en wijfjes gedurende 14 dagen voor het paren) bij toediening van dosissen tot 10 mg/kg/dag (8-maal* de maximale aanbevolen dosis bij de mens van 10 mg in mg/m²). In een andere studie bij ratten waarin de mannelijke ratten behandeld werden met amlodipine besilaat gedurende 30 dagen in een dosis die vergelijkbaar was met de dosis bij de mens in mg/kg, werden verlaagde plasmaspiegels van follikelstimulerend hormoon en testosteron gevonden, alsook een verminderde dichtheid van het sperma en een daling van het aantal rijpe spermatiden en Sertolicellen.

Bij ratten en muizen die gedurende twee jaar behandeld werden met amlodipine in de voeding, in concentraties die berekend werden om dagdosissen van 0,5, 1,25 en 2,5 mg/kg/dag te geven, waren er geen aanwijzingen van carcinogeniciteit. De hoogste dosis (bij muizen, vergelijkbaar met, en bij ratten tweemaal* de maximale aanbevolen klinische dosis van 10 mg in mg/m²) lag dicht bij de maximale getolereerde dosering bij muizen, maar niet bij ratten.

Studies op het gebied van mutageniciteit toonden geen geneesmiddelgerelateerde effecten op het niveau van genen of chromosomen.

*Gebaseerd op een gewicht van een patiënt van 50 kg.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumwaterstofcarbonaat

Povidon K 30 (E1201)

Lactosemonohydraat

Maiszetmeel

Microkristallijne cellulose (E460)

Natriumzetmeelglycolaat (Type A)

Magnesiumstearaat (E572)

Calciumwaterstoffosfaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. De tablettencontainer zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte opake PP tablettencontainer en witte opake PE stop met droogmiddel (silica gel) voorzien van een verzegelde PE debiet reductor.

5mg/5mg: verpakkingsgrootten van 10, 30, 50, 60, 90, 90 (3x30), 100 en 120 (2x60) tabletten
5mg/10mg, 10mg/5mg & 10mg/10mg: verpakkingsgrootten van 30, 50, 60, 90, 90 (3x30), 100 en 120 (2x60) tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Teva Pharma Belgium N.V.
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

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

5 mg/5 mg: BE451537
5 mg/10 mg: BE451546
10 mg/5 mg: BE451555
10 mg/10 mg: BE451564

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27/02/2014.
Datum van laatste verlenging van de vergunning: 24/12/2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van laatste herziening van de SKP: 10/2021. Datum van laatste goedkeuring van de SKP:
12/2021