

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Aurobindo 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg , 8 mg/5 mg en 8 mg/10 mg, tabletten RVG 124970-3	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2207 Pag. 1 van 26

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Aurobindo 4 mg/5 mg, tabletten
Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Aurobindo 4 mg/10 mg, tabletten
Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Aurobindo 8 mg/5 mg, tabletten
Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Aurobindo 8 mg/10 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Aurobindo 4 mg/5 mg tabletten

Elke tablet bevat 3,34 mg perindopril, overeenkomend met 4 mg perindopril tert-butylamine en 6,935 mg amlodipinebesilaat overeenkomend met 5 mg amlodipine.

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Aurobindo 4 mg/10 mg tabletten

Elke tablet bevat 3,34 mg perindopril, overeenkomend met 4 mg perindopril tert-butylamine en 13,870 mg amlodipinebesilaat overeenkomend met 10 mg amlodipine.

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Aurobindo 8 mg/5 mg tabletten

Elke tablet bevat 6,68 mg perindopril, overeenkomend met 8 mg perindopril tert-butylamine en 6,935 mg amlodipinebesilaat overeenkomend met 5 mg amlodipine.

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Aurobindo 8 mg/10 mg tabletten

Elke tablet bevat 6,68 mg perindopril, overeenkomend met 8 mg perindopril tert-butylamine en 13,870 mg amlodipinebesilaat overeenkomend met 10 mg amlodipine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Aurobindo 4 mg/5 mg tabletten zijn witte tot bijna-witte, ronde, lichtelijk biconvexe tabletten met afgeschuinde randen, met "U 1" gegraveerd op één zijde van de tablet.

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Aurobindo 4 mg/10 mg tabletten zijn witte tot bijna-witte capsulevormige biconvexe tabletten met aan één zijde een breukstreep. In de tablet is markering "U" gegraveerd aan de ene zijde van de breukstreep en de markering "2" aan de andere zijde ervan.

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Aurobindo 8 mg/5 mg tabletten zijn witte tot bijna-witte

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Aurobindo 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg , 8 mg/5 mg en 8 mg/10 mg, tabletten RVG 124970-3	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2207 Pag. 2 van 26

ronde biconvexe tabletten met afgeschuinde randen, waarin de markering “U 3” gegraveerd is op één zijde van de tablet.

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Aurobindo 8 mg/10 mg tabletten zijn witte tot bijna-witte, ronde, biconvexe tabletten met afgeschuinde randen met aan één zijde een breukstreep. In de tablet is de markering “U” gegraveerd aan de ene zijde van de breukstreep en de markering “4” aan de andere zijde ervan.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Aurobindo is aangewezen als substitutietherapie voor de behandeling van essentiële hypertensie en/of stabiele coronaire hartziekte, bij patiënten die reeds perindopril en amlodipine innemen, tegelijkertijd en met dezelfde dosis.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De vastedosiscombinatie is niet geschikt als initiële behandeling. Wanneer een doseringswijziging vereist is, kan de dosis Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Aurobindo worden aangepast of kan individuele titratie met een vrije combinatie worden overwogen.

Speciale populaties:

Nierinsufficiëntie en ouderen (zie rubrieken 4.4 en 5.2)

De eliminatie van perindopril is verminderd bij ouderen en bij patiënten met nierfalen. Daarom omvat de gebruikelijke medische follow-up regelmatig controle van creatinine en kalium.

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Aurobindo kan worden toegediend bij patiënten met $\text{Clcr} \geq 60 \text{ ml/min}$, en is niet geschikt voor patiënten met $\text{Clcr} < 60 \text{ ml/min}$. Voor deze patiënten wordt een individuele dosistitratie met de monocomponenten aanbevolen.

In soortgelijke doses gebruikte amlodipine bij oudere of jongere patiënten wordt even goed getolereerd. Bij ouderen worden normale doseringsschema's aanbevolen, maar men dient voorzichtig te zijn met het verhogen van de dosering. Veranderingen van de amlodipine plasmaconcentraties correleren niet met de mate van nierinsufficiëntie. Amlodipine kan niet worden gedialyseerd.

Leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2)

Voor patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie werd geen dosisregime bepaald: daarom dient men voorzichtig te zijn met de selectie van de dosis en dient men te starten aan de lage kant van het doseringsbereik (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Om de optimale aanvangsdosis en onderhoudsdosis te vinden voor patiënten met leverinsufficiëntie, dienen de patiënten individueel te worden getitreerd met behulp van de vrije combinatie van amlodipine en perindopril. De farmacokinetiek van amlodipine is niet bestudeerd bij ernstige leverinsufficiëntie. Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie dient amlodipine in de laagste dosis te worden begonnen en langzaam te worden getitreerd.

Pediatrische patiënten

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Aurobindo 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg , 8 mg/5 mg en 8 mg/10 mg, tabletten RVG 124970-3	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2207 Pag. 3 van 26

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Aurobindo dient niet te worden gebruikt bij kinderen en jongeren, aangezien de werkzaamheid en tolerantie van perindopril en amlodipine, in combinatietherapie, bij kinderen en jongeren niet is vastgesteld.

Wijze van toediening

Orale toediening.

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

4.3 Contra-indicaties

In verband met perindopril:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of een andere ACE-remmer.
- 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).
- Gelijktijdig gebruik van Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Aurobindo 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 (zie rubrieken 4.4 en 4.5). Met dit medicijn mag niet eerder worden gestart dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan (zie rubrieken 4.4 en 4.5).
- Extracorporeale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken (zie rubriek 4.5).
- Aanzienlijke bilaterale arteria renalis-stenose of stenose van de arterie naar één enkele functionerende nier (zie rubriek 4.4).

In verband met amlodipine:

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

In verband met Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Aurobindo:

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

- Overgevoeligheid voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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.

In verband met perindopril

Bijzondere waarschuwingen

Overgevoeligheid/Angio-oedeem:

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Aurobindo 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg , 8 mg/5 mg en 8 mg/10 mg, tabletten RVG 124970-3	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2207 Pag. 4 van 26

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 tert-butylamine/Amlodipine Aurobindo 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 aandoening 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 behouden van een open luchtweg. De patiënt moet onder nauwgezet medisch toezicht blijven totdat de symptomen volledig en blijvend zijn verdwenen.

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 echo 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).

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 andere NEP-remmers (bijv. racecadotril) en ACE-remmers kan ook het risico van angio-oedeem verhogen (zie rubriek 4.5). Daarom is een zorgvuldige beoordeling van de baten en risico's noodzakelijk alvorens een behandeling met NEP-remmers (bijv. racecadotril) in te stellen bij patiënten die perindopril gebruiken.

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

Patiënten die gelijktijdige behandeling met mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) ondergaan, kunnen een verhoogd risico op angio-oedeem hebben (bijv. zwelling van de luchtwegen of tong, met of zonder ademhalingsproblemen) (zie rubriek 4.5). Voorzichtigheid is geboden bij het starten met racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en gliptins (bijv. linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) bij een patiënt die al een ACE-remmer gebruikt.

Anafylactoïde reacties tijdens low density lipoproteïne (LDL) afereze:

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

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Aurobindo 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg , 8 mg/5 mg en 8 mg/10 mg, tabletten RVG 124970-3	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2207 Pag. 5 van 26

Anafylactoïde reacties tijdens desensibilisatie:

Patiënten die behandeld werden met ACE-remmers tijdens een desensibilisatiebehandeling (bijv. hymenopteragif) vertoonden anafylactoïde reacties. Bij deze patiënten konden deze reacties worden voorkomen indien de behandeling met ACE-remmers tijdelijk werd stopgezet, maar ze verschenen opnieuw bij onbedoelde herhaalde blootstelling.

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 procainamide, of een combinatie van deze complicerende factoren, vooral wanneer er een bestaande nierfunctiestoornis is. Enkele van deze patiënten kregen ernstige infecties, die in bepaalde gevallen niet reageerden op intensieve antibioticatherapie. Wanneer perindopril bij dergelijke patiënten wordt gebruikt, wordt aangeraden om de witte bloedcellen regelmatig te tellen. De patiënten moet ook worden verzocht om elk teken van infectie te melden (bijv. keelpijn, koorts).

Renovasculaire hypertensie:

Er is een verhoogd risico van hypotensie en renale insufficiëntie wanneer patiënten met bilaterale arteria renalis stenose of stenose van de arterie naar één enkele functionerende nier worden behandeld met ACE-remmers (zie rubriek 4.3). Behandeling met diuretica kan een bijdragende factor zijn. Er kan verlies van de nierfunctie optreden met slechts kleine veranderingen in het serumcreatinine, zelfs bij patiënten met unilaterale arteria renalis 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 (waaronder 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 remming van het renine-angiotensinesysteem. Daarom wordt het gebruik van dit product 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 antihypertensieve behandeling welke een vastgesteld veiligheidsprofiel 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).

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Aurobindo 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg , 8 mg/5 mg en 8 mg/10 mg, tabletten RVG 124970-3	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2207 Pag. 6 van 26

Voorzorgen bij gebruik

Hypotensie:

ACE-remmers kunnen een bloeddrukdaling veroorzaken. Bij ongecompliceerde hypertensieve patiënten wordt zelden symptomatische hypotensie waargenomen. Het komt meer voor bij patiënten met volumedepletie, bijv. door 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 nauwlettend gecontroleerd worden.

Vergelijkbare overwegingen zijn van toepassing 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 op de rug worden gelegd en moet indien nodig, een intraveneuze infusie van natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9 %) worden toegediend. Een voorbijgaande hypotensieve respons is geen contra-indicatie voor verdere doses, die doorgaans zonder problemen kunnen worden toegediend zodra de bloeddruk gestegen is na volume-expansie.

Aorta- en mitraalklepstenose/hypertrofe cardiomyopathie:

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

Nierinsufficiëntie:

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

Bij patiënten met nierinsufficiëntie 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 er ook sprake is van renovasculaire hypertensie, bestaat er een verhoogd risico op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie. Sommige hypertensiepatiënten zonder duidelijke bestaande renovasculaire ziekte ontwikkelden verhoogde bloedureum- en serumcreatininewaarden, doorgaans licht en van tijdelijke aard, vooral wanneer perindopril samen met een diureticum werd toegediend. Dit is waarschijnlijker bij patiënten met een reeds bestaande nierinsufficiëntie.

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 de geëigende medische follow-up te krijgen (zie rubriek 4.8).

Ras:

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Aurobindo 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg , 8 mg/5 mg en 8 mg/10 mg, tabletten RVG 124970-3	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2207 Pag. 7 van 26

ACE-remmers veroorzaken vaker 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 mensen van een niet-negroïde ras, mogelijk door een hogere prevalentie van lage renineconcentraties in de negroïde 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 angiotensine-II-vorming als gevolg van compenserende renine-afgifte, remmen. De behandeling moet een dag voor de operatie worden stopgezet. Indien hypotensie optreedt en wordt aangenomen dat het ten gevolge van dit mechanisme is, kan het door volume-expansie worden gecorrigeerd.

Hyperkaliëmie:

Bij sommige patiënten die met ACE-remmers, inclusief perindopril, werden behandeld, zijn verhogingen van de serumkaliumspiegel waargenomen, ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken omdat ze de afgifte van aldosteron remmen. Het effect is meestal niet significant bij patiënten met een normale nierfunctie. Risicofactoren voor het ontwikkelen van hyperkaliëmie zijn o.a. nierinsufficiëntie, verslechtering van de nierfunctie, leeftijd (> 70 jaar), diabetes mellitus, bijkomende gebeurtenissen, in het bijzonder dehydratie, acute hartdecompensatie, metabole acidose en gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, eplerenon, triamteren of amiloride), gebruik van kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers en gebruik van andere geneesmiddelen die gepaard gaan met verhogingen van de serumkaliumspiegel (bijv. heparine, co-trimoxazol ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol) en in het bijzonder aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers. Het gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica of kaliumhoudende zoutvervangers kan vooral bij patiënten met een verminderde nierfunctie leiden tot aanzienlijk verhoogde serumkaliumspiegels. Hyperkaliëmie kan ernstige, soms fatale aritmie veroorzaken. Als gelijktijdig gebruik van perindopril en één van bovenvermelde middelen geïndiceerd is, dienen ze voorzichtig gebruikt te worden en moet de serumkaliumspiegel regelmatig gecontroleerd worden (zie rubriek 4.5).

Diabetespatiënten:

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

In verband met amlodipine:

Voorzorgen bij gebruik

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

Hartfalen:

Patiënten met hartfalen moeten behoedzaam worden behandeld.

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Aurobindo 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg, 8 mg/5 mg en 8 mg/10 mg, tabletten RVG 124970-3	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2207 Pag. 8 van 26

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.

Leverinsufficiëntie:

De halfwaardetijd van amlodipine wordt verlengd en AUC-waarden zijn hoger bij patiënten met leverinsufficiëntie; 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 leverinsufficiëntie kan trage dosistitratie en zorgvuldig monitoren nodig zijn.

Ouderen:

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

Nierinsufficiëntie:

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

In verband met Perindopril/amlodipine

Alle waarschuwingen met betrekking tot elke monocomponent, zoals hierboven vermeld, dienen ook in acht te worden genomen voor de vaste combinatie van Perindopril/amlodipine.

Voorzorgen bij gebruik

Interacties:

Gelijktijdig gebruik van Perindopril/amlodipine met lithium, kaliumsparende geneesmiddelen of kaliumsupplementen, of dantroleen wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

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

In verband met perindopril

Gegevens uit klinische onderzoeken laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten of aliskiren, geassocieerd is 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 rubrieken 4.3 en 4.4). Met sacubitril/valsartan mag pas 36 uur na inname van de laatste dosis perindopril worden gestart. De behandeling met perindopril mag pas 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Aurobindo 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg, 8 mg/5 mg en 8 mg/10 mg, tabletten RVG 124970-3	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2207 Pag. 9 van 26

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

Geneesmiddelen die hyperkaliëmie induceren:

Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normale grenzen blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met dit medicijn worden behandeld. Sommige geneesmiddelen of therapeutische klassen kunnen de kans op optreden van hyperkaliëmie verhogen: aliskiren, kaliumzouten, kaliumsparende diuretica (zoals spironolacton, triamteren of amiloride), ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten, NSAID's, heparines, immunosuppressiva zoals ciclosporine of tacrolimus, trimethoprim en een vastedosiscombinatie met sulfamethoxazol (co-trimoxazol). De combinatie van deze geneesmiddelen verhoogt het risico op hyperkaliëmie. Daarom wordt de combinatie van dit medicijn met de bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is, moeten ze met voorzichtigheid worden gebruikt en met frequente controle van het serumkalium.

Gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3):

Aliskiren:

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

Extracorporale behandelingen:

Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken, zoals dialyse of hemofiltratie met bepaalde hogefluxmembranen (bijv. polyacrylonitrilmembranen) en aferese van lagedichtheidlipoproteïne met dextraansulfaat wegens verhoogd risico van ernstige anafylactoïde reacties (zie rubriek 4.3). Als een dergelijke behandeling noodzakelijk is, moet het gebruik van een ander type dialysemembraan of een andere klasse van antihypertensiva worden overwogen.

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4):

Aliskiren:

Bij andere patiënten dan patiënten met diabetes of nierinsufficiëntie, 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 een ACE-remmer en een angiotensine-receptorblokker geassocieerd is 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 ACE-remmer 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).

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Aurobindo 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg , 8 mg/5 mg en 8 mg/10 mg, tabletten RVG 124970-3	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2207 Pag. 10 van 26

Kaliumsparende diuretica (bijv. triamtereen, amiloride...) of kaliumzouten:

Hyperkaliëmie (mogelijk fataal), met name samen met nierinsufficiëntie (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 deze middelen voorzichtig te worden gebruikt en moeten de serumkaliumspiegels regelmatig worden gecontroleerd. 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 (insulines, orale bloedglucoseverlagende middelen):

Epidemiologische onderzoeken suggereerden dat gelijktijdige toediening van ACE-remmers en antidiabetica (insuline, orale bloedglucoseverlagende middelen) een toename van het bloed-glucose-verlagende 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 nierinsufficiëntie.

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 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 toenemende doses perindopril.

Bij arteriële hypertensie: wanneer eerdere behandeling met diuretica zout-/volumedepletie kan hebben veroorzaakt, moet ofwel worden gestopt met het diureticum alvorens te beginnen met de ACE-remmer, in welk geval een niet-kaliumsparend diureticum daarna opnieuw kan worden geïntroduceerd ofwel de ACE-remmer worden gestart met een lage dosis en geleidelijk 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 lisdiuretica, is er risico op hyperkaliëmie, mogelijk fataal, 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 nierinsufficiëntie.

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Aurobindo 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg, 8 mg/5 mg en 8 mg/10 mg, tabletten RVG 124970-3	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2207 Pag. 11 van 26

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

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

Indien ACE-remmers gelijktijdig worden toegediend met niet-steroïde 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 ouderen. 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 waarbij enige voorzichtigheid geboden is:

Sympathomimetica:

Sympathomimetica kunnen de antihypertensieve effecten van ACE-remmers verminderen.

Goud:

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

In verband met amlodipine

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen:

Dantroleen (infusie): bij dieren werden fatale ventrikelfibrillatie en cardiovasculaire collaps waargenomen gepaard gaand met hyperkaliëmie na toediening van verapamil en intraveneuze dantroleen. In verband met het risico van hyperkaliëmie wordt geadviseerd gelijktijdige toediening van calciumkanaalblokkers 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:

Bij gelijktijdige toediening van bekende inductoren van CYP3A4 kan de plasmaconcentratie van amlodipine variëren. Daarom dient de bloeddruk bewaakt te worden en dosisregulering overwogen te worden, zowel tijdens als na gelijktijdige medicatie, in het bijzonder in geval van sterke CYP3A4-inductoren (bijv. 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 de amlodipineblootstelling. De klinische vertaling van deze farmacokinetische variaties kan meer uitgesproken zijn bij ouderen. Daarom kunnen klinisch monitoren en dosisaanpassing nodig zijn.

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Aurobindo 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg , 8 mg/5 mg en 8 mg/10 mg, tabletten RVG 124970-3	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2207 Pag. 12 van 26

Er is een verhoogd risico op hypotensie bij patiënten die claritromycine met amlodipine krijgen. Nauwlettend toezicht op patiënten wordt aanbevolen wanneer amlodipine gelijktijdig met claritromycine wordt toegediend.

Gelijktijdig gebruik waarmee rekening moet worden gehouden:

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.

Remmers van het mechanistisch doel van rapamycine (mTOR-remmers):

mTOR-remmers zoals sirolimus, temsirolimus en everolimus zijn CYP3A-substraten. Amlodipine is een zwakke CYP3A4-remmer. Bij gelijktijdig gebruik van mTOR-remmers kan amlodipine de blootstelling aan mTOR-remmers verhogen.

Ciclosporine:

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar interacties tussen ciclosporine en amlodipine bij gezonde vrijwilligers of andere populaties, met uitzondering van niertransplantatiepatiënten, bij wie wisselende toenames 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.

Andere combinaties:

Tijdens klinische interactieonderzoeken had amlodipine geen effect op de farmacokinetica van atorvastatine, digoxine of warfarine.

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

In verband met Perindopril/amlodipine:

Combinaties waarbij men extra voorzichtig moet zijn:

Baclofen:

Toegenomen antihypertensief effect. Monitor de bloeddruk en pas de dosering van het antihypertensivum indien nodig aan.

Combinaties waarmee rekening gehouden moet worden:

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Aurobindo 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg , 8 mg/5 mg en 8 mg/10 mg, tabletten RVG 124970-3	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2207 Pag. 13 van 26

- Bloeddrukverlagende 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.
- Corticosteroïden, tetracosactide: verminderd antihypertensief effect (retentie van water en zouten door corticosteroïden).
- 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 wordt niet aangeraden tijdens het eerste trimester van de zwangerschap.

Perindopril/amlodipine is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap.

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

Zwangerschap

In verband met perindopril

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

Epidemiologisch bewijs aangaande het risico van teratogeniciteit volgend op het blootstellen aan ACE-remmers gedurende het eerste trimester van de zwangerschap is niet eenduidig; echter een klein verhoogd risico kan niet worden uitgesloten. Tenzij het vervolgen van de therapie met ACE-remmers van essentieel belang wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen overstappen op een alternatieve antihypertensieve behandeling met een vastgesteld veiligheidsprofiel voor het gebruik bij zwangerschap. Als zwangerschap is gediagnosticeerd, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt worden en indien van toepassing, moet met een andere behandeling gestart worden.

Blootstelling aan een ACE-remmer behandeling tijdens de tweede en derde trimesters veroorzaakt foetotoxiciteit bij de mens (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, vertraging van de verbening van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) (zie rubriek 5.3).

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

Kinderen wier moeders ACE-remmers hebben genomen moeten nauwkeurig onderzocht worden op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4)

In verband met amlodipine

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Aurobindo 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg , 8 mg/5 mg en 8 mg/10 mg, tabletten RVG 124970-3	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2207 Pag. 14 van 26

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

In verband met perindopril

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

In verband met amlodipine

Amlodipine wordt uitgescheiden in moedermelk. Het deel van de aan de moeder toegediende dosis dat de zuigeling binnenkrijgt wordt geschat met een interkwartielafstand van 3-7%, met een maximum van 15%. Het effect van amlodipine op zuigelingen is niet bekend. 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

In verband met perindopril

Er was geen effect op de reproductieve prestatie of vruchtbaarheid.

In verband met amlodipine

Er zijn meldingen van reversibele biochemische veranderingen in de kop van spermatozoa bij sommige patiënten die behandeld werden 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 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, slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn (met name in het begin van de behandeling), dysgeusie, paresthesie, stoornissen van het gezichtsvermogen (waaronder diplopie), tinnitus, vertigo, palpities, blozen, hypotensie (met daaraan gerelateerde effecten), dyspneu, hoesten, buikpijn, misselijkheid, braken, dyspepsie, verandering van stoelgang, diarree, constipatie, pruritus, uitslag, exantheem, zwelling van gewrichten (enkeels), spierspasmen, vermoeidheid en asthenie.

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Aurobindo 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg , 8 mg/5 mg en 8 mg/10 mg, tabletten RVG 124970-3		 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 2207 Pag. 15 van 26

B. Lijst van bijwerkingen in tabel

De volgende bijwerkingen werden tijdens klinische onderzoeken naar en/of bij post-marketinggebruik van afzonderlijk toegediende perindopril of amlodipine waargenomen en ingedeeld volgens de MedDRA- indeling op orgaansysteem en aflopende frequentie: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ 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 Orgaan Klasse	Bijwerkingen	Frequentie	
		Amlodipine	Perindopril
Infecties en parasitaire aandoeningen	Rinitis	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
	Enzymspecifieke hemolytische anemie bij patiënten met een congenitale deficiëntie van G-6PDH (zie rubriek 4.4)	-	Zeer zelden
Immuunsysteem-aandoeningen	Overgevoeligheid	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)	-	Soms*
	Hyponatriëmie	-	Soms*
	Hyperglykemie	Zeer zelden	-
Psychische stoornissen	Slapeloosheid	Soms	-
	Veranderde stemming (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	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

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Aurobindo 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg , 8 mg/5 mg en 8 mg/10 mg, tabletten RVG 124970-3	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	
	Rev.nr. 2207 Pag. 16 van 26

	Extrapiramidale stoornis (extrapiramidaal syndroom)	Niet bekend	-
Oogaandoeningen	Visusstoornissen	Vaak	Vaak
	Diplopie	Vaak	-
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Tinnitus	Soms	Vaak
	Vertigo	-	Vaak
Hartaandoeningen	Palpitaties	Vaak	Soms*
	Tachycardie	-	Soms*
	Angina pectoris (zie rubriek 4.4)	-	Zeer zelden
	Myocardinfarct, mogelijk secundair aan excessieve hypotensie bij patiënten met een verhoogd risico (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Zeer zelden
	Aritmie (inclusief bradycardie, ventrikeltachycardie en atriumfibrillatie)	Soms	Zeer zelden
Bloedvataandoeningen	Blozen	Vaak	Zelden
	Hypotensie (en effecten verband houdend met hypotensie)	Soms	Vaak
	Vasculitis	Zeer zelden	Soms*
	Fenomeen van Raynaud	-	Niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Dyspneu	Vaak	Vaak
	Hoest	Soms	Vaak
	Bronchospasmen	-	Soms
	Eosinofiele pneumonie	-	Zeer zelden
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Gingivale hyperplasie	Zeer zelden	-
	Buikpijn	Vaak	Vaak
	Misselijkheid	Vaak	Vaak
	Braken	Soms	Vaak
	Dyspepsie	Vaak	Vaak
	Verandering van stoelgang	Vaak	-
	Droge mond	Soms	Soms
	Diarree	Vaak	Vaak
	Constipatie	Vaak	Vaak
	Pancreatitis	Zeer zelden	Zeer zelden
Lever- en galaandoeningen	Gastritis	Zeer zelden	-
	Hepatitis, geelzucht	Zeer zelden	-
	Hepatitis, ofwel cytolitisch ofwel 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, slijmvliesen, tong, glottis en/of larynx (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Soms
	Erythema multiform	Zeer zelden	Zeer zelden
	Alopecia	Soms	-
	Purpura	Soms	-
	Huidverkleuring	Soms	-
	Hyperhidrose	Soms	Soms
	Pruritus	Soms	Vaak
	Huiduitslag, exantheem	Soms	Vaak
	Urticaria (zie rubriek 4.4)	Soms	Soms

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Aurobindo 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg , 8 mg/5 mg en 8 mg/10 mg, tabletten RVG 124970-3		 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 2207 Pag. 17 van 26

	Fotosensitiviteitsreacties	Zeer zelden	Soms*
	Pemfigoïd	-	Soms*
	Verergering van psoriasis	-	Zelden
	Stevens-Johnson Syndroom	Zeer zelden	-
	Exfoliatieve dermatitis	Zeer zelden	-
	Toxische epidermale necrolyse	Niet bekend	-
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zwelling van gewrichten (enkels)	Vaak	-
	Artralgie	Soms	Soms*
	Myalgie	Soms	Soms*
	Spierspasmen	Vaak	Vaak
	Rugpijn	Soms	-
Nier- en urineweg-aandoeningen	Mictiestoornis, nocturie, pollakisurie	Soms	-
	Nierfalen	-	Soms
	Acuut nierfalen	-	Zelden
	Anurie/oliquurie	-	Zelden
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Erectiestoornis	Soms	Soms
	Gynaecomastie	Soms	-
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Oedeem	Zeer vaak	-
	Perifeer oedeem	-	Soms*
	Vermoeidheid	Vaak	-
	Pijn op de borst	Soms	Soms*
	Asthenie	Vaak	Vaak
	Pijn	Soms	-
	Malaise	Soms	Soms*
	Pyrexie	-	Soms*
Onderzoeken	Toegenomen gewicht, afgenomen gewicht	Soms	-
	Verhoogd bloeddruk	-	Soms*
	Verhoogd bloedcreatinine	-	Soms*
	Verhoogd bloedbilirubine	-	Zelden
	Verhoogde leverenzymen	-	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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is geen informatie over overdosering met Perindopril/amlodipine bij mensen.

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

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.

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Aurobindo 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg , 8 mg/5 mg en 8 mg/10 mg, tabletten RVG 124970-3	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2207 Pag. 18 van 26

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 gecontra-indiceerd 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 geactiveerde kool tot maximaal 2 uur na toediening van 10 mg amlodipine de absorptiesnelheid van amlodipine vermindert. Daar amlodipine sterk proteïne-gebonden is, zal dialyse waarschijnlijk geen nut hebben.

Voor perindopril zijn er beperkte gegevens beschikbaar met betrekking tot overdosering bij mensen. De symptomen die gepaard gaan met overdosering van ACE-remmers kunnen onder meer hypotensie, circulatoire shock, elektrolytverstoringen, nierfalen, hyperventilatie, tachycardie, palpaties, bradycardie, duizeligheid, angst en hoesten zijn. De aanbevolen behandeling van 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 functies, 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 dat angiotensine I omzet in angiotensine II (Angiotensin Converting Enzym, ACE). 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 inactief 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 daardoor ook in de activatie van het prostaglandinesysteem). Het is mogelijk dat dit mechanisme bijdraagt aan het bloeddrukverlagend effect van ACE-remmers en gedeeltelijk

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Aurobindo 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg , 8 mg/5 mg en 8 mg/10 mg, tabletten RVG 124970-3	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2207 Pag. 19 van 26

verantwoordelijk is voor bepaalde bijwerkingen (bijv. hoest).

Perindopril werkt via perindoprilat, 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 gradaties van hypertensie: mild, matig, ernstig; zowel in liggende als in staande positie wordt een vermindering van de systolische en diastolische bloeddruk waargenomen.

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

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

De antihypertensieve werking is maximaal tussen de 4 en 6 uur na een enkelvoudige dosis 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 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 hypertrofie van het linker ventrikel.

Het is aangetoond dat perindopril bij de mens vasodilaterende eigenschappen heeft. Het verbetert de elasticiteit van de grote arteriën en vermindert de media:lumen-verhouding van de kleine arteriën.

Stabiele coronaire hartziekte:

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

Twaalfduizendtweehonderdachtien (12.218) patiënten ouder dan 18 jaar werden gerandomiseerd naar perindopril tert-butylamine 8 mg (overeenkomend met 10 mg perindopril arginine) (n = 6110) of placebo (n = 6108).

De onderzoekspopulatie had bewezen coronair vaatlijden zonder bewijs van klinische verschijnselen van hartfalen. In totaal had 90 % van de patiënten een eerder myocardinfarct en/of coronaire revascularisatie gehad. De meeste van de patiënten kregen de onderzoeksmedicatie bovenop de conventionele therapie waaronder plaatjesaggregatieremmers, lipidenverlagende middelen en bètablokkers.

Het belangrijkste werkzaamheidscriterium was het samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, niet-dodelijk myocardinfarct en/of hartstilstand met succesvolle reanimatie. Behandeling met perindopril 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 % BI [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 overeenkomt met een relatieve risicoreductie van 22,4 % (95 % BI [12,0; 31,6] – p < 0,001) ten opzichte van placebo.

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

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

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Aurobindo 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg , 8 mg/5 mg en 8 mg/10 mg, tabletten RVG 124970-3	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2207 Pag. 20 van 26

angiotensine-II- receptorantagonist onderzocht.

ONTARGET was een onderzoek 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 onderzoek bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.

In deze onderzoeken werd geen significant 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 vergelijkbare 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 gebruikt bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een onderzoek dat was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine-II-receptorantagonist te bestuderen bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. Het onderzoek 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 calciumion influxremmer van de dihydropyridine-groep (langzame kanaalblokker of calciumionantagonist) en remt de transmembrane influx van calciumionen in de hartspiercel en in de gladde spiercellen van de bloedvaten.

Het mechanisme van de antihypertensieve werking van amlodipine is te verklaren door het directe ontspannende effect op de gladde spiercellen van de bloedvaten. Het exacte mechanisme waardoor amlodipine angina pectoris verlicht, is niet 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 speelt 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).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Aurobindo 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg , 8 mg/5 mg en 8 mg/10 mg, tabletten RVG 124970-3		 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 2207 Pag. 21 van 26

Bij patiënten met hypertensie wordt met een éénmaal daagse toediening een klinisch significante vermindering van de bloeddruk (in zowel liggende als staande positie) bereikt, die gedurende de periode van 24 uur aanhoudt. Door de geleidelijke aanvang van de werking is acute hypotensie geen kenmerk van amlodipine-toediening.

Bij patiënten met angina pectoris verhoogt amlodipine bij éénmaal daagse toediening de totale inspanningsduur, het tijdsverloop vóór het optreden van een angina-aanval en de tijd tot het optreden van een ST-depressie 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.

Coronaire hartziekte (CHZ):

De werkzaamheid van amlodipine ten aanzien van preventie van klinische incidenten bij patiënten met coronaire hartziekte (CHZ) is geëvalueerd in een onafhankelijke, multicentrum, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met 1997 patiënten; Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT). Van deze patiënten werden er gedurende twee jaar 663 behandeld met amlodipine 5-10 mg, 673 met enalapril 10-20 mg en 655 met placebo, naast standaardzorg, bestaande uit statines, bètablokkers, 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 CHZ.

Tabel 1. Incidentie van significante klinische resultaten voor CAMELOT

Optreden van cardiovasculaire voorvallen, Aant. (%)				Amlodipine vs. placebo	
Resultaten	Amlodipine	Placebo	Enalapril	Hazard Ratio (95% BI)	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	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Niet-fataal MI	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Beroerte of TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Cardiovasculair overlijden	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Ziekenhuisopname voor CHF	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Gereanimeerde hartstilstand	0	4 (0,6)	1 (0,1)	N.v.t.	0,04
Ontstaan van perifere vasculaire ziekte	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

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

Hartfalen:

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

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Aurobindo 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg, 8 mg/5 mg en 8 mg/10 mg, tabletten RVG 124970-3	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2207 Pag. 22 van 26

linkerventrikel-ejectiefractie 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 amlodipine niet leidde tot een verhoging van het risico op mortaliteit of gecombineerde mortaliteit en morbiditeit bij hartfalen.

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

Behandeling ter voorkoming van hartaanval onderzoek (ALLHAT):

Een gerandomiseerd dubbelblind morbiditeits-mortaliteitsonderzoek, 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 behandeling met het thiazidediureticum 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 beroerte > 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 %), het roken van sigaretten (21,9 %).

Het primaire 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 % BI (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 amlodipinegroep in vergelijking met de chloorthalidongroep (10,2 % vs. 7,7 %, RR 1,38, (95 % BI [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 % BI [0,89-1,02] p = 0,20).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Perindopril:

Absorptie

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

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Aurobindo 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg , 8 mg/5 mg en 8 mg/10 mg, tabletten RVG 124970-3	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2207 Pag. 23 van 26

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 zijn plasmablootstelling.

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, waardoor 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.

Leverinsufficiëntie

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

Perindopril heeft een veranderde kinetiek bij patiënten met cirrose: de hepatische klaring van de moederverbinding is met de helft verminderd. De hoeveelheid perindopriilaat die wordt gevormd is echter niet verminderd. 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 goed 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* onderzoek 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.

Biotransformatie/eliminatie

De terminale plasma-eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 35 tot 50 uur en is consistent met eenmaal daagse dosering. Amlodipine wordt voor een groot deel gemetaboliseerd door de lever tot inactieve metabolieten; 10% wordt in de urine uitgescheiden als moederverbinding en 60 % als metabolieten.

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

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Aurobindo 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg , 8 mg/5 mg en 8 mg/10 mg, tabletten RVG 124970-3	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2207 Pag. 24 van 26

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.

Leverinsufficiëntie

Er zijn zeer beperkte klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot toediening van amlodipine aan patiënten met leverinsufficiëntie. 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 onderzoeken (ratten, muizen, konijnen en apen) toonden geen teken van embryotoxiciteit of teratogeniciteit. Van de angiotensineconverterendenzymremmers als klasse is echter aangetoond dat ze nadelige effecten hebben op de late foetale ontwikkeling, hetgeen bij knaagdieren en konijnen resulteerde in foetaal overlijden en congenitale afwijkingen: nierletsels en 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 langetermijnonderzoeken bij ratten en muizen.

Amlodipine:

Reproductieve toxicologie

Onderzoeken naar voortplanting bij ratten en muizen hebben een late 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 van het aantal volgroeide spermatiden en Sertoli-cellen.

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 voor carcinogeniteit. 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.

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Aurobindo 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg , 8 mg/5 mg en 8 mg/10 mg, tabletten RVG 124970-3	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2207 Pag. 25 van 26

Mutageniciteitsonderzoeken hebben geen geneesmiddelgerelateerde effecten aangetoond op de gen- of chromosoomniveau.

* Op basis van een patiëntgewicht van 50 kg

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Maiszetmeel, voorverstijfseld
Natriumzetmeelglycolaat
Natriumwaterstofcarbonaat
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden

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 en andere instructies

Aluminium (OPA/Al/PVC) / Aluminium blister.
Verpakkingsgrootten: 30 of 90 tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN BAARN

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Aurobindo 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg , 8 mg/5 mg en 8 mg/10 mg, tabletten RVG 124970-3	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2207 Pag. 26 van 26

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

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Aurobindo 4 mg/5 mg	RVG 124970
Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Aurobindo 4 mg/10 mg	RVG 124971
Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Aurobindo 8 mg/5 mg	RVG 124972
Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Aurobindo 8 mg/10 mg	RVG 124973

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 november 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.9: 6 juli 2022