

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Sandoz 4 mg/10 mg, tabletten

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Sandoz 8 mg/5 mg, tabletten

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Sandoz 8 mg/10 mg, tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

*Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Sandoz 4 mg/10 mg tabletten*

Elke tablet bevat 4 mg perindopril tert-butylamine (equivalent aan 3,34 mg perindopril) en 10 mg amlodipine (als besilaat).

*Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Sandoz 8 mg/5 mg tabletten*

Elke tablet bevat 8 mg perindopril tert-butylamine (equivalent aan 6,68 mg perindopril) en 5 mg amlodipine (als besilaat).

*Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Sandoz 8 mg/10 mg tabletten*

Elke tablet bevat 8 mg perindopril tert-butylamine (equivalent aan 6,68 mg perindopril) en 10 mg amlodipine (als besilaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

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

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

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

Witte tot bijna witte, ronde, biconvexe tabletten met schuine randen. De inscriptie U 3 aan de ene kant van de tablet. Diameter: ongeveer 9 mm.

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

Witte tot bijna witte, ronde, biconvexe tabletten met schuine randen en een breukstreep aan één kant. De tabletten hebben aan de ene kant de inscriptie U en aan de andere kant van de breukstreep een 4. Afmetingen: ongeveer 9 mm. De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

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

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

De vaste combinatie is niet geschikt om de behandeling te starten. Als een verandering van de dosering vereist is, moet die worden uitgevoerd door de dosis van de ingrediënten van de vrije combinatie apart te verhogen.

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

De eliminatie van perindoprielaat vermindert bij ouderen en bij patiënten met nierfalen. De gebruikelijke medische follow-up omvat dan ook een frequente monitoring van creatinine en kalium. Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Sandoz mag worden toegediend aan patiënten met een  $\text{Clcr} \geq 60$  ml/min en is niet geschikt voor patiënten met een  $\text{Clcr} < 60$  ml/min. Bij die patiënten wordt een aparte verhoging van de dosering van de monocomponenten aanbevolen. Veranderingen van de plasmaconcentraties van amlodipine correleren niet met de mate van nierinsufficiëntie.

#### *Patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2)*

Er is geen toedieningsschema bepaald voor patiënten met leverinsufficiëntie. Voorzichtigheid is dan ook geboden bij gebruik van Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Sandoz.

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

#### *Pediatrische patiënten*

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

### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

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

## 4.3 Contra-indicaties

*Met betrekking tot perindopril*

- Overgevoeligheid voor perindopril of een andere ACE-remmer of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem bij een vroegere behandeling met een ACE-remmer.
- Hereditair of idiopathisch angio-oedeem.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Sandoz mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis van sacubitril/valsartan worden gestart (zie ook rubrieken 4.4 en 4.5).
- Extracorporale 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).

#### *Met betrekking tot amlodipine*

- Ernstige hypotensie,
- Overgevoeligheid voor amlodipine of een ander dihydropyridine,
- Shock, met inbegrip van cardiogene shock,
- Obstructie van het uitstroomkanaal van het linkerventrikel (bv. hooggradige aortastenose),
- Hemodynamisch instabiel hartfalen na een acuut myocardinfarct.

#### *Met betrekking tot Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Sandoz*

Alle bovenvermelde contra-indicaties voor de twee monocomponenten zijn ook van toepassing op de vaste combinatie van Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Sandoz.

- Overgevoeligheid voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Het gelijktijdig gebruik van Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Sandoz met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Alle waarschuwingen met betrekking tot elke monocomponent zoals hieronder opgesomd gelden ook voor de vaste combinatie van Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Sandoz.

#### *Met betrekking tot perindopril*

##### Bijzondere waarschuwingen

##### *Overgevoeligheid/angio-oedeem:*

Angio-oedeem van het gezicht, de extremiteiten, de lippen, de slijmvliezen, de tong, de glottis en/of de larynx is zelden gemeld bij patiënten die werden behandeld met ACE-remmers met inbegrip van perindopril (zie rubriek 4.8). Dat kan onverschillig wanneer tijdens de behandeling optreden. In dergelijke gevallen moet Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Sandoz meteen worden stopgezet en moet een geschikte monitoring worden gestart en voortgezet tot de symptomen volledig zijn verdwenen. In de gevallen waarbij de zwelling beperkt bleef tot het gezicht en de lippen verdween de aandoening doorgaans zonder behandeling, hoewel antihistaminica nuttig waren om de symptomen te verzachten.

Angio-oedeem dat gepaard gaat met larynxoedeem kan fataal zijn. Als de tong, glottis of larynx betrokken zijn en waarschijnlijk een luchtwegobstructie zullen veroorzaken, moet onmiddellijk een

spoedbehandeling worden gegeven. Die kan bestaan uit toediening van adrenaline en/of openhouden van de luchtwegen. De patiënt moet onder streng medisch toezicht worden geplaatst tot de symptomen volledig en blijvend verdwenen zijn.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem dat niet werd veroorzaakt door een behandeling met ACE-remmers, lopen een hoger risico op angio-oedeem bij toediening van een ACE-remmer (zie rubriek 4.3).

Intestinaal angio-oedeem is zelden gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met ACE-remmers. Die patiënten vertoonden buikpijn (met of zonder nausea of braken); in sommige gevallen was er geen vroeger faciaal angio-oedeem en waren de C-1-esterasespiegels normaal. Het angio-oedeem werd gediagnosticeerd met procedures zoals een CT-scan van het abdomen of echografie of bij chirurgie en de symptomen verdwenen na stopzetting van de ACE-remmer.

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 gestart worden dan 36 uur na het innemen van de laatste dosis sacubitril/valsartan (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met NEP-remmers (bijv. 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 de behandeling met racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine bij een patiënt die een ACE-remmer gebruikt.

Intestinaal angio-oedeem moet worden opgenomen bij de differentiële diagnose bij patiënten met ACE-remmers die zich aanmelden met buikpijn (zie rubriek 4.8).

#### *Anafylactoïde reacties tijdens low density lipoprotein (LDL)-afereze:*

Patiënten die ACE-remmers kregen tijdens low density lipoprotein (LDL)-afereze met dextraansulfaat hebben zelden levensbedreigende anafylactoïde reacties ontwikkeld. Die reacties konden worden voorkomen door de behandeling met de ACE-remmer tijdelijk te onderbreken voor elke afereze.

#### *Anafylactoïde reacties tijdens desensibilisatie:*

Patiënten die een ACE-remmer krijgen tijdens een desensibilisatiebehandeling (vb. hymenopteragif) hebben anafylactoïde reacties ondervonden. Bij die patiënten werden die reacties vermeden als de ACE-remmers tijdelijk werden opgeschort, maar ze kwamen opnieuw op als het geneesmiddel per ongeluk opnieuw werd toegediend.

#### *Neutropenie/agranulocytose/trombopenie/anemie:*

Neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie werden gemeld bij patiënten die ACE-remmers kregen. Bij patiënten met een normale nierfunctie en zonder complicerende factoren treedt neutropenie zelden op. Perindopril moet buitengewoon voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met een vasculaire collageenziekte, die een immunodpressieve therapie volgen, een behandeling met allopurinol of procaïnamide krijgen of een combinatie van die complicerende factoren hebben, vooral als de nierfunctie al verstoord is. Sommige van die patiënten hebben ernstige infecties ontwikkeld, die in enkele gevallen niet hebben gereageerd op een intensieve behandeling met antibiotica. Als perindopril bij dergelijke patiënten wordt gebruikt, wordt een periodieke monitoring van het aantal witte bloedcellen aangeraden en

moeten de patiënten de raad krijgen om eventuele tekenen van infectie (bv. 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 een andere bloeddrukverlagende behandeling waarvan de veiligheid bij gebruik tijdens de zwangerschap bewezen is. Als een zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk worden stopgezet en moet indien nodig een alternatieve behandeling worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

#### *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 (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

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

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

#### *Primair aldosteronisme:*

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

#### *Voorzorgen bij gebruik*

##### *Hypotensie:*

ACE-remmers kunnen een sterke bloeddrukdaling veroorzaken. Symptomatische hypotensie is zelden gezien bij patiënten met een ongecompliceerde hypertensie en treedt gemakkelijker op bij patiënten met een volumedepletie bv. door behandeling met diuretica, een zoutarm dieet, dialyse, diarree of braken of patiënten met een ernstige renindependente hypertensie (zie rubrieken 4.5 en 4.8). Bij patiënten die een hoog risico lopen op symptomatische hypotensie moeten de bloeddruk, de nierfunctie en het serumkalium nauwgezet worden gevolgd tijdens behandeling met Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Sandoz. Soortgelijke overwegingen gelden voor patiënten met ischemisch hartlijden of cerebrovasculair lijden, bij wie een te sterke daling van de bloeddruk kan resulteren in een myocardinfarct of een cerebrovasculair accident.

Indien hypotensie optreedt, dient men de patiënt neer te leggen en geeft men indien nodig een intraveneus infuus met een oplossing van natriumchloride 9 mg/ml (0,9%). Een voorbijgaande hypotensie is geen contra-indicatie voor verdere toediening; gewoonlijk kunnen verdere doses zonder problemen worden gegeven zodra de bloeddruk weer gestegen is na volume-expansie.

*Aorta- en mitraalklepstenose/hypertrofische cardiomyopathie:*

Zoals met andere ACE-remmers is voorzichtigheid geboden bij toediening van perindopril aan patiënten met een mitralisklepstenose en obstructie van het uitstroomkanaal van het linkerventrikel zoals aortastenose of hypertrofische cardiomyopathie.

*Nierinsufficiëntie:*

In geval van nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 60 ml/min) wordt een aparte verhoging van de dosering van de monocomponenten aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Routinemonitoring van het kalium en het creatinine maken deel uit van de normale medische praktijk bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.8).

Bij sommige patiënten met een bilaterale stenose van de nierarterie of een stenose van de arterie naar een enkele nier, die met een ACE-remmer werden behandeld, werden stijgingen in het bloedureum en serumcreatinine vastgesteld, die doorgaans reversibel waren nadat de behandeling werd stopgezet. Dat is vooral waarschijnlijk bij patiënten met nierinsufficiëntie. Als er tevens renovasculaire hypertensie is, is er een verhoogd risico op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie. Sommige patiënten met hypertensie zonder duidelijk vooraf bestaand lijden van de nierbloedvaten hebben een stijging van het bloedureum en het serumcreatinine ontwikkeld als perindopril tegelijk met een diureticum werd gegeven; de stijging was gewoonlijk licht en van voorbijgaande aard. De kans daarop is groter bij patiënten met een vooraf bestaande nierinsufficiëntie.

*Leverfalen:*

ACE-remmers werden zelden in verband gebracht met een syndroom dat begint met cholestatische icterus en evolueert naar een fulminante levernecrose en (soms) de dood. Het mechanisme van dat syndroom is niet duidelijk. Patiënten die ACE-remmers krijgen en geelzucht of een sterke stijging van de leverenzymen ontwikkelen, moeten de ACE-remmer stopzetten en een geschikte medische follow-up krijgen (zie rubriek 4.8).

*Etnische verschillen:*

ACE-remmers veroorzaken vaker angio-oedeem bij zwarte dan bij niet-zwarte patiënten. Zoals andere ACE-remmers verlaagt perindopril de bloeddruk minder goed bij zwarte dan bij niet-zwarte mensen, mogelijk door een hogere prevalentie van hypertensie met een lage renineconcentratie bij zwarten.

*Hoest:*

Hoest werd gemeld bij gebruik van ACE-remmers. De hoest is typisch een persisterende kriebelhoest en verdwijnt na stopzetting van de behandeling. Bij de differentiële diagnose van hoest moet worden gedacht aan de mogelijkheid van door ACE-remmers veroorzaakte hoest.

*Chirurgie/anesthesie:*

Bij patiënten die een grote operatie moeten ondergaan, of tijdens anesthesie met middelen die hypotensie veroorzaken, kan Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Sandoz de vorming van angiotensine II als gevolg van een compensatoire afgifte van renine blokkeren. De behandeling moet een dag voor de

operatie worden stopgezet. Als er hypotensie optreedt en als die wordt toegeschreven aan dat mechanisme, kan ze worden gecorrigeerd 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 > 70 jaar met een verminderde nierfunctie, diabetes mellitus, intercurrerende voorvallen, vooral uitdroging, acute hartdecompensatie, metabole acidose en/of bij patiënten die kaliumsupplementen (waaronder zoutvervangers), kaliumsparende diuretica, of gebruik van andere geneesmiddelen die het serumkalium verhogen (bijvoorbeeld heparine, trimethoprim of co-trimoxazol (ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol) of in het bijzonder, aldosteronantagonisten of angiotensine-receptorblokkers gebruiken. Hyperkaliëmie kan ernstige, soms fatale ritmestoornissen veroorzaken. Kaliumsparende diuretica en angiotensine-receptorblokkers 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).

*Diabetespatiënten:*

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

*Met betrekking tot amlodipine:*

Voorzorgen bij gebruik

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

*Patiënten met een leverfunctiestoornis:*

De halfwaardetijd van amlodipine is verlengd en de AUC-waarden zijn hoger bij patiënten met een verminderde leverfunctie; er is geen doseringsaanbeveling vastgesteld. Daarom moet amlodipine geïnitieerd worden aan de onderkant van het doseringsbereik en met voorzichtigheid worden toegediend, zowel tijdens het begin van de behandeling als tijdens het verhogen van de dosis. Langzame dosisverhoging en nauwlettende controle kunnen nodig zijn bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

*Patiënten met hartfalen:*

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met hartfalen. In een placebogecontroleerde langetermijnstudie bij patiënten met hartfalen (NYHA III en IV) was de gemelde incidentie van longoedeem hoger in de groep die behandeld werd met amlodipine dan in de placebogroep. Calciumkanaalblokkers, inclusief amlodipine, dienen met voorzichtigheid gegeven te worden bij patiënten met congestief hartfalen, vanwege een verhoogd risico op toekomstige cardiovasculaire events en sterfte.

*Patiënten met een nierfunctiestoornis:*

Amlodipine kan in normale doses worden gebruikt bij deze patiënten. Veranderingen in de plasmaconcentraties van amlodipine houden geen verband met de mate van nierfalen. Amlodipine is niet dialyseerbaar.

*Ouderen*

Bij ouderen dient met voorzichtigheid verhoging van de dosering plaats te vinden (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

*Met betrekking tot Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Sandoz*

Alle waarschuwingen met betrekking tot elke monocomponent, zoals hierboven vermeld, moeten ook van toepassing zijn op de vaste combinatie van Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Sandoz.

Voorzorgen bij gebruik

*Interacties*

Concomitant gebruik van Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Sandoz met lithium, kaliumsparende diuretica of kaliumsupplementen wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

*Natriumgehalte*

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Sandoz bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet en is dus in wezen 'natriumvrij'.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

*Met betrekking tot perindopril*

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

Geneesmiddelen die hyperkaliëmie induceren:

Sommige geneesmiddelen of therapeutische klassen kunnen het optreden van hyperkaliëmie verhogen: aliskiren, kaliumzouten, kaliumsparende diuretica, ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten, NSAID's, heparinen, immunosuppressiva zoals ciclosporine of tacrolimus, trimethoprim. De combinatie van deze geneesmiddelen verhoogt het risico op hyperkaliëmie.

Gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3):

*Aliskiren:*

Bij patiënten met diabetes of nierfunctiestoornis 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.

*Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen:*

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege het verhoogde risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.3 en 4.4). Gelijktijdige remming van neprilysine (NEP) en ACE kan het risico op angio-oedeem verhogen.

*Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen (zie rubriek 4.4):*

*Aliskiren:*

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

*Gelijktijdige behandeling met ACE-remmer en angiotensine-receptorblokker:*

In de literatuur is gerapporteerd dat bij patiënten met vastgestelde atherosclerotische ziekte, hartfalen, of bij diabetes met eindorgaanbeschadiging, gelijktijdige behandeling met een ACEremmer en een angiotensine-receptorblokker in verband is gebracht met een hogere frequentie van hypotensie, syncope, hyperkaliëmie en verslechtering van de nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel renine-angiotensine-aldosteronsysteemagens. Dubbele blokkade (bijv. door het combineren van een 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 op meer bijwerkingen zoals angioneurotisch oedeem (angio-oedeem).

*Co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol):*

Patiënten die gelijktijdig co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol) innemen, kunnen een verhoogd risico lopen op hyperkaliëmie (zie rubriek 4.4).

*Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers:*

Hoewel serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie (mogelijk lethaal) optreden bij sommige patiënten die met perindopril worden behandeld, vooral in combinatie met nierinsufficiëntie (additieve hyperkalaire effecten). 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 cotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), omdat bekend is dat trimethoprim een kaliumsparend diureticum is zoals amiloride. Daarom wordt de combinatie van perindopril met de bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is, moeten ze met voorzichtigheid worden gebruikt en moet er regelmatige controle van het serumkaliumspiegel plaatsvinden.

Zie hieronder voor het gebruik van spironolacton bij hartfalen.

*Ciclosporine:*

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

*Heparine:*

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

*Lithium:*

Een reversibele stijging van de serumlithiumconcentratie en van de lithiumtoxiciteit (ernstige neurotoxiciteit) is gemeld bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers. De combinatie van perindopril met lithium wordt niet aanbevolen. Als de combinatie noodzakelijk is, wordt een zorgvuldige monitoring van de serumlithiumspiegels aanbevolen (zie rubriek 4.4).

*Gelijktijdig gebruik waarbij speciale zorg vereist is:*

*Antidiabetica (insuline, orale hypoglykemische middelen):* Epidemiologische onderzoeken hebben aangetoond dat gelijktijdige toediening van ACE-remmers en antidiabetica (insulines, orale hypoglykemische middelen) een verhoogd bloedglucoseverlagend 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 nierfunctiestoornis.

*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 progressieve doses perindopril.

*Bij arteriële hypertensie,* wanneer een voorafgaande diuretische behandeling een zout-/ volumedepletie kan hebben veroorzaakt, dient ofwel het diureticum te worden stopgezet voordat de ACE-remmer wordt gestart, waarna een niet-kaliumsparend diureticum kan worden hervat, ofwel dient de ACE-remmer te worden gestart in een lage dosering die progressief wordt verhoogd.

*Bij congestief hartfalen dat behandeld wordt met diuretica,* dient de ACE-remmer te worden gestart in een zeer lage dosering, mogelijk na verlaging van de dosering van het betreffende niet-kaliumsparende diureticum.

In alle gevallen dient de nierfunctie (creatininespiegels) te worden gemonitord gedurende de eerste weken van de behandeling met de ACE-remmer.

*Kaliumsparende diuretica (eplerenon, spironolacton):*

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

Bij de behandeling van hartfalen klasse II-IV (NYHA) met een ejectiefraction < 40%, en een voorafgaande behandeling met ACE-remmers en lisdiuretica, risico op hyperkaliëmie, mogelijk met dodelijke afloop, vooral indien de aanbevelingen voor het voorschrijven van deze combinatie niet in acht worden genomen.

Voordat de combinatie wordt gestart, dient op afwezigheid van hyperkaliëmie en nierfunctiestoornis te worden gecontroleerd.

Gedurende de eerste maand van de behandeling wordt nauwgezette monitoring van de kaliëmie en creatinemie aanbevolen, aanvankelijk eenmaal per week en vervolgens maandelijks.

*Racecadotril:*

Van ACE-remmers (bijv. perindopril) is bekend dat ze angio-oedeem veroorzaken. Dit risico kan verhoogd zijn wanneer zij gelijktijdig met racecadotril (een geneesmiddel tegen acute diarree) worden gebruikt.

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

Patiënten die gelijktijdige behandeling met mTOR-remmers ondergaan, kunnen een verhoogd risico op angio-oedeem hebben (zie rubriek 4.4).

*Niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen (NSAID's) waaronder acetylsalicylzuur  $\geq 3$  g/dag:*

Als ACE-remmers tegelijk met niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen (d.w.z. acetylsalicylzuur in een ontstekingsremmende dosering, COX-2-remmers en niet-selectieve NSAID's) worden toegediend, kan het bloeddrukverlagende effect verminderen. Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en NSAID's kan het risico op verslechtering van de nierfunctie verhogen, met mogelijk acute nierinsufficiëntie, en kan het serumkalium verhogen, vooral bij patiënten die al een slechte nierfunctie hebben. De combinatie moet met voorzichtigheid worden toegediend, vooral bij bejaarden. De patiënten moeten goed worden gehydrateerd en er moet worden overwogen om de nierfunctie te monitoren na starten van een concomitante behandeling en periodiek daarna.

*Gelijktijdig gebruik waarbij speciale zorg vereist is:*

*Gliptines (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine):*

Verhoogd risico op angio-oedeem, doordat gliptines de activiteit van dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV) verminderen, bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met een ACE-remmer.

*Sympathicomimetica:*

Sympathicomimetica kunnen de antihypertensieve effecten van ACE-remmers verminderen.

*Goud:*

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

*Met betrekking tot amlodipine*

*Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen:*

*Dantroleen (infuus):*

Bij dieren worden letaal ventrikelfibrilleren en cardiovasculaire collaps waargenomen samen met hyperkaliëmie na toediening van verapamil en intraveneus dantroleen. Gezien het risico van

hyperkaliëmie wordt aanbevolen om de gelijktijdige toediening van calciumkanaalblokkers zoals amlodipine te vermijden bij patiënten die vatbaar zijn voor maligne hyperthermie en bij de behandeling van maligne hyperthermie.

Gelijktijdig gebruik waarbij speciale zorg vereist is:

*CYP3A4-remmers:*

Bij gelijktijdig gebruik van amlodipine met krachtige of matige CYP3A4-remmers (protease-remmers, azole antischimmelmiddelen, macroliden zoals erytromycine of claritromycine, verapamil of diltiazem) kan de blootstelling aan amlodipine significant verhogen, met als gevolg een verhoogd risico op hypotensie. De klinische vertaling van deze farmacokinetische fluctuaties kan sterker zijn bij ouderen. Klinische bewaking en dosisaanpassing kunnen dus nodig 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).

Gelijktijdig gebruik waarmee rekening moet worden gehouden:

De bloeddrukverlagende effecten van amlodipine versterken de bloeddrukverlagende effecten van andere geneesmiddelen met antihypertensieve eigenschappen.

*Tacrolimus:*

Bij gelijktijdige toediening met amlodipine is er een risico op verhoogde tacrolimusbloedspiegels, maar het farmacokinetische mechanisme van deze interactie is niet volledig duidelijk. Om toxiciteit van tacrolimus te voorkomen zijn bij toediening van amlodipine aan een patiënt die wordt behandeld met tacrolimus, controle van de tacrolimusbloedspiegel en aanpassing van de dosis tacrolimus geboden, waar nodig.

*Claritromycine:*

Claritromycine is een remmer van CYP3A4. Er bestaat een verhoogd risico op hypotensie bij patiënten die clarithromycine met amlodipine krijgen. Nauwgezette observatie van de patiënten wordt aanbevolen indien amlodipine gelijktijdig wordt toegediend met claritromycine.

*Mechanistisch doel van rapamycine (mTOR)-remmers:*

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

*Ciclosporine:*

Bij gezonde vrijwilligers of bij andere populaties, met uitzondering van patiënten met een niertransplantaat, is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met ciclosporine en amlodipine. Bij patiënten met een niertransplantaat werden variabele verhogingen (gemiddeld 0% - 40%) van de ciclosporine-dalconcentraties waargenomen. Het controleren van de ciclosporinewaarden bij patiënten met

een niertransplantaat die amlodipine gebruiken dient te worden overwogen. Indien nodig dient de dosis ciclosporine te worden verminderd.

*Simvastatine:*

Gelijktijdige toediening van meerdere 10 mg doses amlodipine met 80 mg simvastatine resulteerde in een verhoging van de blootstelling aan simvastatine met 77% in vergelijking met simvastatine alleen. Beperk de simvastatine dosis tot 20 mg per dag bij patiënten die amlodipine gebruiken.

Andere combinaties:

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

Toediening van amlodipine met grapefruit of grapefruitsap wordt niet aanbevolen omdat bij sommige patiënten de biologische beschikbaarheid hierdoor kan toenemen, hetgeen versterkte bloeddrukverlagende effecten tot gevolg kan hebben.

*Met betrekking tot perindopril:*

Gelijktijdig gebruik waarbij speciale zorg vereist is:

Baclofen. Potentiëring van het bloeddrukverlagende effect. Monitoring van de bloeddruk en de nierfunctie en aanpassing van de dosering van het antihypertensivum zo nodig.

Concomitant gebruik dat in beschouwing moet worden genomen:

- antihypertensiva (zoals bètablokkers) en vasodilatoren:
- concomitant gebruik van die middelen kan de hypotensieve effecten van perindopril en amlodipine versterken.
- concomitant gebruik met nitroglycerine en andere nitraten of andere vasodilatoren kan de bloeddruk verder doen dalen en daarom is voorzichtigheid geboden.
- corticosteroiden, tetracosactide: vermindering van het antihypertensieve effect (zout-en-waterretentie door corticosteroiden).
- alfablokkers (prazosine, alfuzosine, doxazosine, tamsulosine, terazosine): verhoogd antihypertensief effect en hoger risico op orthostatische hypotensie.
- amifostine: kan het antihypertensieve effect van amlodipine potentiëren.
- tricyclische antidepressiva/antipsychotica/anesthetica: sterker antihypertensief effect en hoger 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 Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Sandoz niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap.
- is Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Sandoz gecontra-indiceerd tijdens het tweede en het derde trimester van de zwangerschap.
- wordt Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Sandoz niet aanbevolen tijdens de periode van

borstvoeding. Er moet dan ook een beslissing worden genomen om de borstvoeding te onderbreken of om Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Sandoz te onderbreken, rekening houdende met het belang van die 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).

De epidemiologische bewijzen betreffende het risico op teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap zijn niet overtuigend. Een kleine toename van het risico kan evenwel niet worden uitgesloten. Tenzij verdere behandeling met ACE-remmers essentieel wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, overschakelen op een andere bloeddrukverlagende behandeling waarvan de veiligheid bij gebruik tijdens de zwangerschap bewezen is. Als een zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk worden stopgezet en eventueel moet een andere behandeling worden gestart.

Blootstelling aan een behandeling met ACE-remmers tijdens het tweede en derde trimester veroorzaakt humane foetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, tragere verbening van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie). (Zie rubriek 5.3.) In geval van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het tweede trimester van de zwangerschap, wordt een echografische controle van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Zuigelingen van moeders die ACE-remmers hebben ingenomen, moeten strikt worden gecontroleerd op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

##### *Met betrekking tot amlodipine*

De veiligheid van amlodipine tijdens de humane zwangerschap werd niet onderzocht.

Gegevens over een beperkt aantal blootgestelde zwangerschappen wijzen er niet op dat amlodipine of andere calciumantagonisten schadelijke effecten hebben op de gezondheid van de foetus. De arbeid zou evenwel langer kunnen duren. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken met hoge doseringen (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*

Aangezien er geen informatie is over het gebruik van perindopril tijdens de periode van borstvoeding wordt Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Sandoz niet aanbevolen en genieten alternatieve behandelingen met een beter bewezen veiligheidsprofiel tijdens de periode van borstvoeding te voorkeur, vooral bij het geven van borstvoeding aan een pasgeboren of premature 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.

Bij de beslissing om borstvoeding voort te zetten/stop te zetten of de behandeling met amlodipine voort te zetten/te onderbreken moet rekening worden gehouden met de gunstige effecten van borstvoeding voor het kind en de gunstige effecten van een behandeling met amlodipine voor de moeder.

#### Vruchtbaarheid:

##### *Met betrekking tot perindopril*

Er was geen effect op reproductieve prestaties of vruchtbaarheid.

##### *Met betrekking tot amlodipine*

Bij een aantal patiënten die behandeld werd met calciumkanaalblokkers zijn reversibele biochemische veranderingen in de kopjes van spermatozoa gerapporteerd. Er zijn onvoldoende klinische gegevens over het mogelijke effect van amlodipine op de vruchtbaarheid. In een onderzoek bij ratten werden nadelige effecten op de vruchtbaarheid in mannetjes gevonden (zie rubriek 5.3).

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

Er is geen onderzoek verricht naar de effecten van Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Sandoz op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van een voertuig of het bedienen van een machine moet er rekening mee worden gehouden dat af en toe duizeligheid of vermoeidheid kunnen optreden.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het profiel:

De vaakst gemelde bijwerkingen van afzonderlijk toegediend perindopril en amlodipine zijn: oedemen, slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn (vooral aan het begin van de behandeling), dysgeusie, paresthesieën, visusstoornissen (waaronder diplopie), tinnitus, palpitaties, blozen, hypotensie (en effecten die verband houden met hypotensie), dyspnoe, hoesten, abdominale pijn, misselijkheid, braken, dyspepsie, verandering van de stoelgang, diarrhoea, obstipatie, jeuk, uitslag, exantheem, gezwollen zwelling (zwelling van de enkel), spierspasmen, vermoeidheid, asthenie.

##### Lijst met bijwerkingen in tabelvorm:

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen tijdens behandeling met perindopril of amlodipine apart 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)

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

MedDRA systeem/ orgaanklasse	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 / 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
Immuunsysteem-aandoeningen	Overgevoeligheid	Zeer zelden	Soms
Endocriene afwijkingen	Syndroom van ongepaste secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)	-	Zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypoglykemie (zie rubriek 4.4 en 4.5)	-	Soms*
	Hyperkaliëmie reversibel na het stoppen (zie rubriek 4.4)	-	Soms*
	Hyponatriëmie	-	Soms*
	Hyperglykemie	Zeer zelden	-
Psychische stoornissen	Slapeloosheid	Soms	-
	Stemmingswisselingen (inclusief angst)	Soms	Soms
	Depressie	Soms	Soms
	Slaapstoornissen	-	Soms
Zenuwstelsel-aandoeningen	Somnolentie (vooral aan het begin van de behandeling)	Vaak	-
	Duizeligheid (vooral aan het begin van de behandeling)	Vaak	Vaak
	Hoofdpijn (vooral 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	-
	Beroerte, mogelijk secundair aan excessieve hypotensie bij patiënten met verhoogd risico (zie rubriek 4.4)	-	Zeer zelden
	Extrapiramidale stoornis	Niet bekend	-
Oogaandoeningen	Visuele beperking	Vaak	Vaak
	Diplopia	Vaak	-
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Tinnitus	Soms	Vaak
	Vertigo	-	Vaak
Hartaandoeningen	Hartkloppingen	Vaak	Soms*
	Tachycardie	-	Soms*
	Angina pectoris (zie rubriek 4.4)	-	Zeer zelden
	Myocardinfarct, mogelijk secundair aan excessieve hypotensie bij patiënten met verhoogd risico (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Zeer zelden
	Ritmestoornis (met inbegrip van bradycardie, ventrikeltachycardie en voorkamerfibrillatie)	Soms	Zeer zelden
Bloedvataandoeningen	Flushing	Vaak	Zelden
	Hypotensie (en effecten die gerelateerd zijn aan hypotensie)	Soms	Vaak
	Vasculitis	Zeer zelden	Soms*
	Fenomeen van Raynaud	-	Niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Dyspneu	Vaak	Vaak
	Hoesten	Soms	Vaak
	Bronchospasme	-	Soms
	Eosinofiele pneumonie	-	Zeer zelden
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Tandvleeshyperplasie	Zeer zelden	-
	Buikpijn	Vaak	Vaak
	Misselijkheid	Vaak	Vaak

	Braken	Soms	Vaak
	Dyspepsie	Vaak	Vaak
	Verandering van de stoelgang	Vaak	-
	Droge mond	Soms	Soms
	Diarree	Vaak	Vaak
	Constipatie	Vaak	Vaak
	Pancreatitis	Zeer zelden	Zeer zelden
	Gastritis	Zeer zelden	-
Lever- en gal- aandoeningen	Hepatitis, geelzucht	Zeer zelden	-
	Cytolytisch of cholestatisch (zie rubriek 4.4)	-	Zeer zelden
	Lever-enzymen verhoogd (meestal consistent met cholestase)	Zeer zelden	-
Huid- en onderhuid- aandoeningen	Quincke-oedeem	Zeer zelden	-
	Angio-oedeem van gezicht, de ledematen, de lippen, de slijmvliezen, de tong, de glottis en/of de strottenhoofd (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Soms
	Erythema multiforme	Zeer zelden	Zeer zelden
	Alopecia	Soms	-
	Purpura	Soms	-
	Verkleuring van de huid	Soms	-
	Versterkte transpiratie	Soms	Soms
	Jeuk	Soms	Vaak
	Huiduitslag, exantheem	Soms	Vaak
	Urticaria (zie rubriek 4.4)	Soms	Soms
	Fotosensitiviteitsreactie	Zeer zelden	Soms*
	Parapemphigus	-	Soms*
	Verergering van psoriasis	-	Zelden
	Stevens-Johnsonsyndroom	Zeer zelden	-
	Exfoliatieve dermatitis	Zeer zelden	-
Toxische epidermale necrolyse	Niet bekend	-	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen	Gewrichtszwelling (gezwollen enkel)	Vaak	-
	Artralgie	Soms	Soms*
	Myalgie	Soms	Soms*
	Spijkrampen	Vaak	Vaak
	Rugpijn	Soms	-
Nier- en urineweg-	Mictiestoornis, nocturie, hogere urinelozingsfrequentie	Soms	-

aandoeningen	Nierinsufficiëntie	-	Soms
	Acuut nierfalen	-	Zelden
	Anuria/Oliguria	-	Zelden
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Impotentie	Soms	Soms
	Gynaecomastie	Soms	-
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Oedeem	Zeer vaak	-
	Perifeer oedeem	-	Soms*
	Vermoeidheid	Vaak	-
	Pijn in de borstkas	Soms	Soms*
	Asthenie	Vaak	Vaak
	Pijn	Soms	-
	Malaise	Soms	Soms*
	Pyrexie	-	Soms*
Onderzoeken	Gewichtstoename, gewichtsdaling	Soms	-
	Bloedureum verhoogd	-	Soms*
	Bloedcreatinine verhoogd	-	Soms*
	Bloedbilirubine verhoogd	-	Zelden
	Leverenzymwaarden verhoogd	-	Zelden
	Hemoglobine verlaagd en hematocriet verlaagd (zie rubriek 4.4)	-	Zeer zelden
	Vallen	-	Soms*

\* Frequentie berekend aan de hand van klinische onderzoeken 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](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

Er is geen informatie over overdosering met Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Sandoz bij de mens.

De ervaring met een intentionele overdosering van amlodipine bij de mens is beperkt. Een sterke overdosering zou kunnen resulteren in een excessieve perifere vasodilatatie met daardoor een sterke en waarschijnlijk langdurige systemische hypotensie. Hypotensie als gevolg van overdosering van amlodipine vergt monitoring in een cardiologische intensive care. Een vasoconstrictor kan helpen om de vaattonus en de bloeddruk te herstellen als er geen contra-indicatie is voor het gebruik ervan. Intraveneus calciumgluconaat kan nuttig zijn om de effecten van blokkade van de calciumkanalen op te heffen.

Amlodipine wordt niet uitgedialyseerd.

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.

Er zijn beperkte gegevens over overdosering met perindopril bij de mens. Symptomen van een overdosering met ACE-remmers kunnen zijn hypotensie, circulatoire shock, elektrolytenstoornissen, nierfalen, hyperventilatie, tachycardie, hartkloppingen, bradycardie, duizeligheid, angst en hoesten. De aanbevolen behandeling van een overdosis is een intraveneus infuus met een fysiologische zoutoplossing. In geval van hypotensie moet de patiënt in een shockhouding worden geplaatst. Als een behandeling met een angiotensine II-infuus en/of intraveneuze catecholamines beschikbaar is, kan dat ook worden overwogen. Perindopril kan door hemodialyse uit de systemische circulatie worden verwijderd (zie rubriek 4.4). Behandeling met een pacemaker is geïndiceerd bij therapieresistente bradycardie. De vitale tekens, serumelektrolyten en creatinineconcentraties moeten voortdurend worden gecontroleerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

#### *Perindopril*

Perindopril is een remmer van het enzym dat angiotensine I omzet in angiotensine II (Angiotensin Converting Enzyme ACE). Het omzettende enzym of kinase is een exopeptidase waarmee angiotensine I in de vasoconstrictor angiotensine II kan worden omgezet en de vasodilatator bradykinine tot een inactief heptapeptide kan worden afgebroken. Remming van het ACE doet het angiotensine II in het plasma dalen. Dat leidt tot een verhoogde plasmarenineactiviteit (door remming van de negatieve terugkoppeling van de reninevrijzetting) en verminderde secretie van aldosteron. Aangezien ACE bradykinine inactieveert, kan remming van het ACE ook uitmonden in een verhoogde activiteit van de circulerende en plaatselijke kallikreïne-kininesystemen (en bijgevolg ook de activering van het prostaglandinesysteem). Het zou kunnen dat dat mechanisme bijdraagt tot de bloeddrukverlagende werking van ACE-remmers en gedeeltelijk verantwoordelijk is voor bepaalde bijwerkingen (bv. hoest).

Perindopril werkt via zijn actieve metaboliet, perindopriilaat. De andere metabolieten remmen de ACE-activiteit *in vitro* niet.

#### Hypertensie:

Perindopril is actief bij alle graden van hypertensie: lichte, matige, ernstige; een daling van de systolische en de diastolische bloeddruk is waargenomen zowel in liggende als in staande houding.

Perindopril vermindert de perifere vaatweerstand. Dat doet de bloeddruk dalen. Als gevolg daarvan stijgt de perifere bloedstroom zonder gevolgen voor de hartslag.

In de regel neemt de bloedstroom in de nieren toe, terwijl de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) doorgaans niet verandert.

De antihypertensieve activiteit is maximaal 4 tot 6 uur na een enkele dosis en houdt minstens 24 uur aan: de daleffecten zijn ongeveer 87-100% van de piekeffecten.

De bloeddruk daalt snel. Bij patiënten die reageren, normaliseert de bloeddruk binnen een maand. De bloeddruk blijft normaal zonder dat tachyfylaxie optreedt.

Stopzetting van de behandeling leidt niet tot een reboundeffect.

Perindopril vermindert de linkerventrikelhypertrofie.

Er is aangetoond dat perindopril bij de mens vasodilaterende eigenschappen heeft. Het verbetert de elasticiteit van de grote slagaders en vermindert de media-lumenverhouding van kleine arteriën.

#### Patiënten met stabiel coronairlijden

De EUROPA-studie was een multicentrische, internationale, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studie van 4 jaar.

Twaalfduizend tweehonderdachtien (12.218) patiënten ouder dan 18 jaar werden gerandomiseerd naar 8 mg perindopril tert-butylamine (equivalent aan 10 mg perindoprilarginine) (n=6.110) of een placebo (n=6.108).

De studiepopulatie vertoonde tekenen van coronairlijden zonder klinische tekenen van hartfalen. 90% van de patiënten had een voorgeschiedenis van myocardinfarct en/of coronaire revascularisatie. De meeste patiënten kregen behalve studiemedicatie ook een klassieke behandeling met bloedplaatjesremmers, lipidenverlagende middelen en bètablokkers.

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

Bij patiënten met een geschiedenis van myocardinfarct en/of revascularisatie werd een absolute daling van het primaire eindpunt met 2,2% waargenomen overeenstemmend met een RRR van 22,4% (95% BI [12,0; 31,6] -  $p < 0,001$ ) in vergelijking met de 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*

Amlodipine is een calciumantagonist en remt de instroom van calciumionen in de gladde spiercellen van het hart en de bloedvaten. Het mechanisme van de antihypertensieve werking is toe te schrijven aan een direct relaxerend effect op vasculair glad spierweefsel. Het precieze mechanisme via het welk amlodipine angina verlicht, is nog niet heel duidelijk, maar wordt bepaald door de volgende twee acties:

1. Amlodipine verwijdt de perifere arterioli en verlaagt zo de totale perifere weerstand (nabelasting) waartegen het hart pompt. Die ontlasting van het hart vermindert het energieverbruik en de zuurstofbehoefte van het myocard.
2. Het werkingsmechanisme van amlodipine omvat waarschijnlijk ook dilatatie van de hoofdkransslagaders en coronaire arterioli. Die dilatatie verhoogt de zuurstoftoevoer naar het myocard bij patiënten met een aanval van Prinzmetalangina.  
Bij patiënten met hypertensie resulteert toediening eenmaal per dag in een klinisch significante daling van de bloeddruk (in liggende en staande houding) gedurende 24 uur.

Bij patiënten met angina verhoogt toediening van amlodipine eenmaal per dag de totale inspanningsduur, de tijd tot optreden van angina en de tijd tot daling van het ST-segment met 1 mm. Amlodipine vermindert de frequentie van angina-aanvallen en het gebruik van glyceryltrinitraattabletten.

Amlodipine werd niet in verband gebracht met metabole bijwerkingen of veranderingen van de plasmalipiden en is geschikt voor gebruik bij patiënten met astma, diabetes en jicht.

De Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) werd uitgevoerd om een behandeling met nieuwere geneesmiddelen (amlodipine of ACE-remmers als eerstelijns therapie) te vergelijken met een thiazidediureticum bij lichte tot matige hypertensie. Er was geen significant verschil in de cardiovasculaire uitkomstmaten tussen een behandeling op basis van amlodipine en een behandeling op basis van een thiazidediureticum.

#### *Pediatrische patiënten*

In een studie die werd uitgevoerd bij 268 kinderen van 6-17 jaar met overwegend secundaire hypertensie, werd bij een vergelijking van amlodipine 2,5 mg en 5,0 mg met een placebo aangetoond dat beide

doseringen de systolische bloeddruk significant meer verlaagden dan de placebo. Het verschil tussen de twee doseringen was niet statistisch significant.

De langetermijneffecten van amlodipine op de groei, de puberteit en de algemene ontwikkeling werden niet onderzocht. Evenmin werd de doeltreffendheid van amlodipine op lange termijn aangetoond bij behandeling tijdens de kinderjaren om de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit op volwassen leeftijd te verlagen.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De snelheid en de mate van absorptie van perindopril en amlodipine bij gebruik van Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Sandoz verschillen niet significant van de snelheid en de mate van absorptie van respectievelijk perindopril en amlodipine bij gebruik van individuele tabletformules.

### *Perindopril*

#### Absorptie

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

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

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

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

#### Distributie

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

#### Eliminatie

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

#### Ouderen, hartfalen, nierfalen

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

#### Leverfunctiestoornissen

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

Perindopril heeft een veranderde kinetiek bij patiënten met cirrose: de klaring van de oorspronkelijke stof

via de lever is met de helft verminderd. De hoeveelheid gevormd perindoprialaat vermindert echter niet. Dosisaanpassing is daarom niet nodig (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

### *Amlodipine*

#### Absorptie, distributie, plasma-eiwitbinding

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

De biologische beschikbaarheid van amlodipine wordt niet beïnvloed door voedselinname.

#### Biotransformatie / eliminatie

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

### Ouderen

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

### Leverfunctiestoornissen

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

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

### *Perindopril*

In de chronische orale toxiciteitsstudies (ratten en apen) zijn de nieren het doelorgaan, met een omkeerbare beschadiging.

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

In toxicologische voortplantingsstudies (ratten, muizen, konijnen en apen) werd geen enkel teken van embryotoxiciteit of teratogeniciteit vastgesteld. Maar bij knaagdieren en konijnen is aangetoond dat remmers van het angiotensineconverterende enzym als klasse negatieve effecten hebben op de late foetale ontwikkeling, wat resulteerde in foetale sterfte en aangeboren effecten: er werden nierletsels en een toename van de peri- en postnatale mortaliteit waargenomen.

Er werd geen carcinogeniciteit vastgesteld in langetermijnstudies bij ratten en muizen. De vruchtbaarheid

was niet verminderd, noch bij mannelijke noch bij vrouwelijke ratten.

### *Amlodipine*

#### Carcinogenese, mutagenese, stoornis van de vruchtbaarheid

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

Bij onderzoek op het gebied van mutageniciteit werden geen medicamenteuze effecten op gen- of chromosomaal niveau waargenomen.

In reproductiestudies werd aangetoond dat calciumantagonisten embryotoxische en/of teratogene effecten hebben bij verscheidene species, vooral misvormingen van het distale skelet.

Er was geen effect op de vruchtbaarheid van ratten die werden behandeld met amlodipine (mannetjes gedurende 64 dagen en wijfjes 14 dagen voor het paren) bij toediening van doseringen tot 10 mg/kg/dag (8-maal\* de maximale aanbevolen humane dosering van 10 mg in mg/m<sup>2</sup>). In een andere studie bij ratten waarin mannelijke ratten werden behandeld met amlodipinebesilaat gedurende 30 dagen in een dosering die vergelijkbaar was met de humane dosering in mg/kg, werd een daling van de plasmaconcentraties van follikelstimulerend hormoon en testosteron gevonden evenals een daling van de dichtheid van het sperma en van het aantal rijpe spermatiden en Sertolicellen.

In reproductiestudies bij ratten en muizen werden een uitstel van de worp, een langere duur van de arbeid en een geringere overleving van de jongen waargenomen bij toediening van doseringen die ongeveer 50-maal hoger waren dan de maximale aanbevolen dosering bij de mens uitgedrukt in mg/kg.

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumwaterstofcarbonaat  
Microkristallijne cellulose (E460)  
Maïszetmeel, vooraf gegelatiniseerd  
Natriumzetmeelglycollaat (type A)  
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide  
Magnesiumstearaat (E572)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

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

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Blisterverpakking (OPA/Alu/PVC//Alu folie): 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90 en 100 tabletten in een kartonnen doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

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

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

Sandoz B.V.  
Hospitaaldreef 29  
1315 RC Almere  
Nederland

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

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Sandoz 4 mg/10 mg tabletten	RVG 107807
Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Sandoz 8 mg/5 mg tabletten	RVG 107808
Perindopril tert-butylamine/Amlodipine Sandoz 8 mg/10 mg tabletten	RVG 107809

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 augustus 2011  
Datum van de laatste verlenging: 22 juni 2016

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 7 januari 2025