

PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/5 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/10 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/5 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/10 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 16 juni 2022

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Perindopril tosilat/Amlodipine Teva 5 mg/5 mg, tabletten
Perindopril tosilat/Amlodipine Teva 5 mg/10 mg, tabletten
Perindopril tosilat/Amlodipine Teva 10 mg/5 mg, tabletten
Perindopril tosilat/Amlodipine Teva 10 mg/10 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet Perindopril tosilat/Amlodipine Teva 5 mg/5 mg bevat 5 mg perindopril tosilat overeenkomend met 3,4 mg perindopril, *in situ* omgezet in perindoprilnatrium en 6,935 mg amlodipinebesilaat overeenkomend met 5 mg amlodipine.

Elke tablet Perindopril tosilat/Amlodipine Teva 5 mg/10 mg bevat 5 mg perindopril tosilat overeenkomend met 3,4 mg perindopril, *in situ* omgezet in perindoprilnatrium en 13,87 mg amlodipinebesilaat overeenkomend met 10 mg amlodipine.

Elke tablet Perindopril tosilat/Amlodipine Teva 10 mg/5 mg bevat 10 mg perindopril tosilat overeenkomend met 6,8 mg perindopril, *in situ*, omgezet in perindoprilnatrium en 6,935 mg amlodipinebesilaat overeenkomend met 5 mg amlodipine.

Elke tablet Perindopril tosilat/Amlodipine Teva 10 mg/10 mg bevat 10 mg perindopril tosilat overeenkomend met 6,8 mg perindopril, *in situ*, omgezet in perindoprilnatrium en 13,87 mg amlodipinebesilaat overeenkomend met 10 mg amlodipine.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet Perindopril tosilat/Amlodipine Teva 5 mg/5 mg bevat 41,672 mg lactosemonohydraat.

Elke tablet Perindopril tosilat/Amlodipine Teva 5 mg/10 mg bevat 41,672 mg lactosemonohydraat.

Elke tablet Perindopril tosilat/Amlodipine Teva 10 mg/5 mg bevat 83,344 mg lactosemonohydraat.

Elke tablet Perindopril tosilat/Amlodipine Teva 10 mg/10 mg bevat 83,344 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Perindopril tosilat/Amlodipine Teva 5 mg/5 mg: witte, ovale, biconvexe tabletten met een opdruk van "5/5" aan een zijde en glad aan de andere zijde.

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

Perindopril tosilat/Amlodipine Teva 5 mg/10 mg: witte, vierkantgevormde, biconvexe tabletten met een opdruk van "5/10" aan een zijde en glad aan de andere zijde.

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

Perindopril tosilat/Amlodipine Teva 10 mg/5 mg: witte, ronde, biconvexe tabletten met een opdruk van

PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/5 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/10 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/5 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/10 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 16 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 2

“10/5”aan een zijde en glad aan de andere zijde.

Afmetingen: diameter van ongeveer 6,9 mm.

Perindopril tosilaat/Amlodipine Teva 10 mg/10 mg: witte, ronde, biconvexe tabletten met een opdruk van “10/10”aan een zijde en glad aan de andere zijde.

Afmetingen: diameter van ongeveer 8 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Perindopril tosilaat/Amlodipine Teva is aangewezen als substitutietherapie voor de behandeling van essentiële hypertensie en/of stabiele coronaire hartziekte, bij patiënten die reeds tegelijkertijd behandeld worden met perindopril en amlodipine in dezelfde dosis.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De vaste-dosiscombinatie is niet geschikt als initiële behandeling.

Wanneer een doseringswijziging vereist is, kan de dosis Perindopril tosilaat/Amlodipine Teva worden aangepast of kan individuele titratie met een vrije combinatie worden overwogen.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis en ouderen (zie rubrieken 4.4 en 5.2)

De eliminatie van perindopriilaat is verminderd bij ouderen en bij patiënten met nierfalen. De gebruikelijke medische follow-up omvat regelmatige controle van creatinine en kalium.

De combinatie van perindopril en amlodipine 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.

Gelijktijdig gebruik van perindopril met aliskiren is gecontra-indiceerd bij patiënten met nierinsufficiëntie ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubriek 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

Leverfunctiestoornissen (zie rubrieken 4.4 en 5.2)

Voor patiënten met milde tot matige leverfunctiestoornissen 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 startdosering en onderhoudsdosis te

PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/5 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/10 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/5 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/10 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 16 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 3

vinden voor patiënten met leverfunctiestoornis, 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 leverfunctiestoornis.

Bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis dient amlodipine de laagste dosis te worden begonnen en langzaam te worden getitreerd.

Pediatrische patiënten

De combinatie van perindopril en amlodipine wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen en jongeren, aangezien de werkzaamheid en tolerantie van perindopril en amlodipine bij kinderen en jongeren, in combinatietherapie, niet is vastgesteld (zie rubriek 5.1).

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

- Overgevoeligheid voor de actieve stoffen, of voor een andere ACE-remmer, of voor dihydropyridinedrivaten of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- 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).
- Ernstige hypotensie.
- Shock, inclusief cardiogene shock.
- Obstructie van het uitstroomkanaal van het linker ventrikel (bijv. ernstige aortastenose).
- Hemodynamisch instabiel hartfalen na een acuut myocardinfarct.
- Het gelijktijdig gebruik van Perindopril Tosilaat/Amlodipine Teva met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.2, 4.4, 4.5 en 5.1).
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met perindopril mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie ook rubriek 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Met betrekking tot perindopril

Overgevoeligheid/Angio-oedeem:

In zeldzame gevallen is angio-oedeem van het gezicht, de ledematen, lippen, slijmvliezen, tong, glottis en/of larynx beschreven bij patiënten die met ACE-remmers behandeld werden, inclusief perindopril (zie rubriek 4.8). Dit kan op elk moment tijdens de behandeling optreden. In die gevallen moet de behandeling met Perindopril tosilaat/Amlodipine Teva onmiddellijk worden stopgezet en moet er

**PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/5 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/10 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/5 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 16 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 4

passende controle worden ingesteld en voortgezet totdat alle symptomen zijn verdwenen. In die gevallen waarbij de zwelling tot het gezicht en de lippen beperkt bleef, ging de ziekte doorgaans zonder behandeling over, hoewel antihistamines bij het verzachten van de symptomen nuttig zijn gebleken.

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

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

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

Patiënten met een geschiedenis van angio-oedeem zonder eerder behandeld te zijn geweest met een ACE-remmer lopen meer risico op 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-esteraseniveaus normaal. Het angio-oedeem werd gediagnosticeerd via procedures waaronder een abdominale CT-scan, of ultrasoon of bij een chirurgische ingreep en de symptomen verdwenen nadat de behandeling met ACE-remmer werd stopgezet.

Intestinaal angio-oedeem moet worden overwogen bij de differentiële diagnose van patiënten die ACE-remmers nemen en buikpijn hebben (zie rubriek 4.8).

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

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

Anafylactoïde reacties tijdens desensitisatie:

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

**PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/5 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/10 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/5 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 16 juni 2022

Bladzijde : 5

Neutropenie/Agranulocytose/Trombocytopenien/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 voorgeschiedenis van nierfalen is. Enkele van deze patiënten kregen ernstige infecties, die in bepaalde gevallen niet konden worden genezen met intensieve antibioticatherapie. Wanneer perindopril bij dergelijke patiënten wordt gebruikt, wordt aangeraden om de witte bloedcellen regelmatig te tellen. De patiënten worden ook verzocht om elk teken van ontsteking te melden (bijv. keelpijn, koorts).

Zwangerschap:

Gedurende zwangerschap moet er niet begonnen worden met ACE-remmers. Tenzij continuering van ACE-remmer behandeling essentieel wordt bevonden, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, overgaan op een andere anti-hypertensie behandeling met een vastgesteld veilig profiel 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).

Hypotensie:

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

Dezelfde aandacht is van toepassing op patiënten met ischemisch hart- of cerebrovasculair lijden bij wie een buitensporige daling van de bloeddruk tot een myocardinfarct of een cerebrovasculair accident zou kunnen leiden.

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

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

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 op omzichtige wijze worden toegediend.

PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/5 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/10 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/5 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/10 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 16 juni 2022

Bladzijde : 6

Nierfunctiestoornis:

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

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

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

Leverfalen:

In zeldzame gevallen zijn ACE-remmers in verband gebracht met een syndroom dat begint met cholestatische geelzucht en dat overgaat in fulminante hepatische necrose en (soms) in 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:

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

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

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 de combinatie van perindopril en amlodipine angiotensine II-vorming, ondergeschikt aan compenserende renine-afgifte, blokkeren. De behandeling moet een dag voor de operatie worden stopgezet. Indien hypotensie optreedt en aangenomen wordt dat het ten gevolge van dit mechanisme is, kan het door volume-expansie worden gecorrigeerd.

Serumkalium

**PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/5 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/10 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/5 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 16 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 7

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

Diabetespatiënten:

Bij patiënten met diabetes, die behandeld werden 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).

Niertransplantatie:

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

Hemodialysepatiënten

Er werden anafylactoïde reacties gerapporteerd bij patiënten die gedialyseerd werden met high flux membranen, en die gelijktijdig behandeld werden met een ACE-remmer. Bij deze patiënten dient overwogen te worden om een ander type dialysemembraan of een andere klasse van antihypertensiva te gebruiken.

Stabiel coronair vaatlijden

Als zich in de eerste maand van de behandeling met perindopril een episode van instabiele angina pectoris (al dan niet ernstig) voordoet, dient een zorgvuldige inschatting van de balans tussen de voordelen en de risico's plaats te vinden, alvorens de behandeling wordt voortgezet.

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

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

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

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

Met betrekking tot amlodipine

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

**PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/5 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/10 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/5 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 16 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 8

Gebruik bij patiënten met hartfalen:

Patiënten met hartfalen moeten behoedzaam worden behandeld.

Tijdens een lange-termijn, 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 calciumkanaalblockers, inclusief amlodipine, bij patiënten met congestief hartfalen, daar zij het risico van toekomstige cardiovasculaire incidenten en mortaliteit kunnen verhogen.

Leverfunctiestoornis:

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

Bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis kan trage dosistitratie en zorgvuldig monitoren nodig zijn.

Ouderen:

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

Nierfalen:

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

Met betrekking tot Perindopril toсилаat/Amlodipine Teva

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

Voorzorgen bij gebruik

Interacties

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

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

Hulpstoffen:

Lactose

Dit geneesmiddel moet niet worden toegediend aan patiënten met zeldzame erfelijke galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie.

Natrium

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

PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/5 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/10 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/5 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/10 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 16 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 9

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Met betrekking tot perindopril

Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen

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

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

Dubbele blokkade van het renine-angiotensinealdosteronsysteem (RAAS)

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

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen:

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers

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

Lithium:

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).

Estramustine:

Risico op toename van schadelijke bijwerkingen zoals angioneurotisch oedeem (angio-oedeem).

Combinaties waarbij men extra voorzichtig moet zijn:

Ciclosporine

Hyperkaliëmie kan voorkomen tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en ciclosporine. Controle

PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/5 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/10 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/5 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/10 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 16 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 10

van de serumkaliumspiegel wordt aanbevolen.

Heparine

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

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 bejaarden. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd worden en er moet aandacht worden besteed aan de nierfunctiecontrole na het starten van de gelijktijdige behandeling, en op geregelde tijdstippen daarna.

Antidiabetica (insuline, hypoglykemische sulfonamides):

Het gebruik van angiotensine-converterende enzymremmers kan het hypoglykemische effect versterken bij diabetici die behandeld worden met insuline of met hypoglykemische sulfonamiden.

Hypoglykemische episodes komen zeer zelden voor (er is waarschijnlijk een verbetering van de glucosetolerantie met als gevolg daarvan een verminderde behoefte aan insuline).

Combinaties die in aanmerking kunnen komen:

Diuretica:

Patiënten die diuretica nemen, en vooral zij die met volume en/of zoutdepletie te maken hebben, kunnen een overmatige bloeddrukdaling ondervinden na het starten van de behandeling met een ACE-remmer. De kans op hypotensieve effecten kan worden verminderd door het stopzetten van het diureticum, door het verhogen van het volume of de zoutinname voor het starten van de behandeling met lage en progressieve doses perindopril.

Sympathomimetica:

Sympathomimetica kunnen de antihypertensieve effecten van ACE-remmers verminderen.

Goud:

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

Met betrekking tot amlodipine

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen:

Dantroleen (infusie): Bij dieren werden letale ventrikelfibrillatie en cardiovasculaire collaps waargenomen die gepaard gingen met hyperkaliëmie na toediening van verapamil en intraveneuze

**PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/5 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/10 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/5 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 16 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 11

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 te worden gecontroleerd en moet een dosisaanpassing worden overwogen zowel tijdens als na gelijktijdig gebruik van medicatie, in het bijzonder met sterke CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine, hypericum perforatum).

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

Claritromycine is een remmer van CYP3A4. Patiënten die claritromycine met amlodipine krijgen, hebben een verhoogd risico op hypotensie. Nauwkeurige observatie van patiënten is aanbevolen wanneer amlodipine gelijktijdig met claritromycine wordt toegediend.

Combinaties die in aanmerking kunnen komen:

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

Andere combinaties:

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

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

Simvastatine

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

Tacrolimus

Er bestaat een risico op verhoogde tacrolimus bloedspiegels bij gelijktijdige toediening met amlodipine. Controle van de tacrolimus bloedspiegels en zo nodig dosisaanpassing van tacrolimus zijn noodzakelijk bij toediening van amlodipine bij een patiënt die met tacrolimus behandeld wordt om toxiciteit met tacrolimus te voorkomen.

Met betrekking tot de combinatie perindopril en amlodipine

PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/5 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/10 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/5 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/10 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 16 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 12

Combinaties waarbij men extra voorzichtig moet zijn:

Baclofen. Versterking van het antihypertensieve effect. Regelmatige controle van bloeddruk en nierfunctie en zo nodig aanpassing van de dosis van het antihypertensivum.

Combinaties die in aanmerking kunnen komen:

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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

- wordt de combinatie van perindopril en amlodipine niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap
- is de combinatie van perindopril en amlodipine gecontra-indiceerd tijdens het tweede en het derde trimester van de zwangerschap
- wordt de combinatie van perindopril en amlodipine niet aanbevolen tijdens de periode van borstvoeding. Er moet dan ook een beslissing worden genomen om de borstvoeding te onderbreken of om de combinatie perindopril en amlodipine 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 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 vervolghtherapie met ACE-remmers van essentieel belang wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen overstappen op een alternatieve anti-hypertensiebehandeling met een veilig profiel voor het gebruik bij zwangerschap. Als

**PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/5 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/10 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/5 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 16 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 13

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 behandeling met een ACE-remmer 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 wiens moeders ACE-remmers hebben genomen moeten nauwkeurig onderzocht worden op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Met betrekking tot amlodipine

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

Borstvoeding:

Met betrekking tot perindopril

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

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. 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:

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

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

PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/5 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/10 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/5 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/10 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**Datum : 16 juni 2022****1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken****Bladzijde : 14**

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten van perindopril en amlodipine op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Amlodipine kan een kleine of matige invloed hebben op de rijvaardigheid en 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***Perindopril*

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

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

Amlodipine

De meest gerapporteerde bijwerkingen tijdens de behandeling zijn somnolentie, duizeligheid, hoofdpijn, hartkloppingen, overmatig blozen, buikpijn, misselijkheid, enkelzwellings, oedeem en vermoeidheid.

b) Getabelleerde lijst van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden tijdens de behandeling met perindopril of amlodipine, apart toegediend, vastgesteld en ingedeeld volgens de MedDRA-indeling op orgaansysteem en de volgende frequentie-indeling: *Ze*er vaak ($\geq 1/10$); *Va*ak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); *Soms* ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); *Zelden* ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); *Ze*er zelden ($< 1/10.000$); *niet bekend* (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

MedDRA orgaansysteem	Bijwerkingen	Frequentie	
		Amlodipine	Perindopril
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Eosinofilie	-	Soms*
	Leukopenie/neutropenie (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Zeer zelden
	Agranulocytose of pancytopenie (zie rubriek 4.4)	-	Zeer zelden
	Trombocytopenie (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Zeer zelden
	Hemolytische anemie bij patiënten met congenitale deficiëntie van G-6PDH (zie rubriek 4.4)	-	Zeer zelden
	Afname in hemoglobine en hematocriet	-	Zeer zelden
Immuunsysteemaandoeningen	Allergische reacties	Zeer zelden	Soms
Endocriene aandoeningen	Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)	-	Zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperglykemie	Zeer zelden	-
	Hypoglykemie (zie rubrieken 4.4 en 4.5)	-	Soms*
	Hyponatriëmie	-	Soms*

**PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/5 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/10 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/5 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 16 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 15

MedDRA orgaansysteem	Bijwerkingen	Frequentie	
		Amlodipine	Perindopril
	Hyperkaliëmie, reversibel bij staking (zie rubriek 4.4)	-	Soms*
Psychische stoornissen	Slapeloosheid	Soms	-
	Stemmingswisselingen (inclusief angst)	Soms	Soms
	Depressie	Soms	Soms
	Slaapstoornissen	-	Soms
	Verwardheid	Zelden	Zeer zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Slaperigheid (vooral aan het begin van de behandeling)	Vaak	Soms*
	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	-
	Hypoesthesie	Soms	-
	Paresthesie	Soms	Vaak
	Syncope	Soms	Soms*
	Hypertonie	Zeer zelden	-
	Perifere neuropathie	Zeer zelden	-
	Extrapiramidale stoornis	Niet bekend	-
	Vertigo	-	Vaak
Oogaandoeningen	Visusstoornissen (inclusief diplopie)	Soms	Vaak
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Tinnitus	Soms	Vaak
Hartaandoeningen	Palpataties	Vaak	Soms*
	Angina pectoris	-	Zeer zelden
	Myocardinfarct, mogelijk secundair aan extreme hypotensie bij hoog-risicopatiënten (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Zeer zelden
	Aritmie (inclusief bradycardie, ventriculaire tachycardie en atriumfibrilleren)	Zeer zelden	Zeer zelden
	Tachycardie	-	Soms*
Bloedvataandoeningen	Blozen	Vaak	Zelden
	Hypotensie (en effecten die aan hypotensie gerelateerd zijn)	Soms	Vaak
	Beroerte, mogelijk secundair aan extreme hypotensie bij hoog-risicopatiënten (zie rubriek 4.4)	-	Zeer zelden
	Vasculitis	Zeer zelden	Soms*
	Raynaud-fenomeen.	-	Niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu	Soms	Vaak
	Rhinitis	Soms	Zeer zelden
	Hoest	Zeer zelden	Vaak
	Bronchospasmen	-	Soms
	Eosinofiele pneumonie	-	Zeer zelden
Maagdarmsstelselaandoeningen	Tandvleeshyperplasie	Zeer zelden	-
	Buikpijn, misselijkheid	Vaak	Vaak
	Braken	Soms	Vaak

PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/5 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/10 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/5 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/10 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 16 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 16

MedDRA orgaansysteem	Bijwerkingen	Frequentie	
		Amlodipine	Perindopril
	Dyspepsie	Soms	Vaak
	Veranderde darmtransit	Soms	-
	Droge mond	Soms	Soms
	Diarree, obstipatie	Soms	Vaak
	Pancreatitis	Zeer zelden	Zeer zelden
	Gastritis	Zeer zelden	-
	Dysgeusie	-	Vaak
Lever- en galaandoeningen	Hepatitis, geelzucht	Zeer zelden	-
	Hepatitis hetzij cytolytisch of cholestatisch (zie rubriek 4.4)	-	Zeer zelden
	Leverenzymen verhoogd (in het algemeen consistent met cholestase)	Zeer zelden	-
Huid- en onderhuidaandoeningen	Quincke's oedeem	Zeer zelden	-
	Angio-oedeem van het gelaat, extremiteiten, lippen, slijmvliezen, tong, glottis en/of larynx (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Soms
	Erythema multiforme	Zeer zelden	Zeer zelden
	Alopecia	Soms	-
	Purpura	Soms	-
	Verkleuring van de huid	Soms	-
	Hyperhidrosis	Soms	Soms
	Pruritus	Soms	Vaak
	Huiduitslag, exantheem	Soms	Vaak
	Urticaria	Zeer zelden	Soms
	Stevens-Johnsonsyndroom	Zeer zelden	-
	Toxische epidermale necrolyse	Niet bekend	-
	Exfoliatieve dermatitis	Zeer zelden	-
	Overgevoeligheid voor licht	Zeer zelden	Soms*
	Psoriasis verergering	-	Zelden
	Pemfigoïd	-	Soms*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Enkelzwellen	Vaak	-
	Arthralgie, myalgie	Soms	Soms*
	Spiërkrampen	Soms	Vaak
	Rugpijn	Soms	-
Nier- en urinewegaandoeningen	Mictiestoornis, nocturia, verhoogde frequentie van het urineren	Soms	-
	Nierinsufficiëntie	-	Soms
	Anurie/oligurie	-	Zelden
	Acuut nierfalen	-	Zelden
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Impotentie	Soms	Soms
	Gynaecomastie	Soms	-
	Erectiele dysfunctie	-	Soms*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Oedeem	Vaak	Soms*
	Moeheid	Vaak	-
	Pijn op de borst	Soms	Soms*
	Asthenie	Soms	Vaak
	Pijn	Soms	-
	Malaise	Soms	Soms*
	Pyrexie	-	Soms*

PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/5 MG PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/10 MG PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/5 MG PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/10 MG tableten			
MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS		Datum	: 16 juni 2022
1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken		Bladzijde	: 17
MedDRA orgaansysteem	Bijwerkingen	Frequentie	
		Amlodipine	Perindopril
Onderzoeken	Gewichtstoename, gewichtsafname	Soms	-
	Verhoging van serumbilirubine en leverenzymen	-	Zelden
	Verhoogde waarden van bloedureum en serumcreatinine (zie rubriek 4.4)	-	Soms*
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Vallen	-	Soms*

* Frequentie berekend met klinische studies voor bijwerkingen gedetecteerd door middel van spontane melding

Aanvullende informatie met betrekking tot amlodipine

Uitzonderlijke gevallen van extrapiramidaal syndroom zijn gemeld met calciumkanaalblokkers.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd met de combinatie perindopril en 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.

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.

**PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/5 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/10 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/5 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 16 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 18

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

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

Voor perindopril is de ervaring met overdosering bij mensen beperkt.

De symptomen die gepaard gaan met overdosering van ACE-remmers kunnen hypotensie, circulatoire shock, elektrolyt verstoring, nierfalen, hyperventilatie, tachycardie, palpaties, bradycardie, duizeligheid, angst en hoesten omvatten.

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 kenmerken, de serumelektrolyten en de creatininespiegels dienen continu gevolgd te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Middelen werkzaam op het renine-angiotensinesysteem; ACE-remmers en calciumkanaalblockers, ATC-code: C09BB04.

Perindopril:

Werkingsmechanisme

Perindopril is een remmer van het enzym dat angiotensine I omzet in angiotensine II (Angiotensin Converting Enzym ACE). Het omzettingsevenzym 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 vasodilerende bradykinine tot een inactieve heptapeptide. Het gevolg van de remming van het ACE is een vermindering van het angiotensine II in het plasma, wat leidt tot een verhoogde plasmarenine-activiteit (door remming van de negatieve terugkoppeling van het vrijkomen van renine) en een verminderde aldosteronsecretie. Aangezien ACE bradykinine inactieveert, resulteert het remmen van ACE ook in een verhoogde activiteit van de circulerende en lokale kallikreïne-kinine systemen (en dus ook de activatie van het prostaglandinesysteem). Het is mogelijk dat dit mechanisme bijdraagt aan het bloeddrukverlagend effect van ACE-remmers en verantwoordelijk is voor bepaalde bijwerkingen (bijv. hoest).

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

Farmacodynamische effecten

**PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/5 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/10 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/5 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 16 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 19

Hypertensie:

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

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

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

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

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

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

Perindopril vermindert de hypertrofie van het linker ventrikel.

Bij de mens, bleek perindopril vasodilerende eigenschappen te bezitten. Het verbetert de elasticiteit van de grote arteriën en vermindert de media:lumen verhouding van de kleine arteriën.

Patiënten met een stabiele aandoening van de kransslagaders:

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

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

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

Het belangrijkste 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 een relatieve risicoreductie (RRR) van 22,4 % betekende (95 % BI [12,0; 31,6] – p < 0,001) ten opzichte van placebo.

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

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

VA NEPHRON D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.

**PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/5 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/10 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/5 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 16 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 20

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

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten.

Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

Amlodipine:

Werkingsmechanisme

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

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

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

Farmacodynamische effecten

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

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

**PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/5 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/10 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/5 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 16 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 21

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

Patiënten met aandoening van de coronaire vaten (CAD):

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

Tabel 1. Incidentie van significante klinische resultaten voor CAMELOT

Cardiovasculaire incidentpercentages, Aantal (%)				Amlodipine vs. placebo	
Resultaten	Amlodipine	Placebo	Enalapril	Hazard ratio (95% BI)	P-waarde
<u>Primair eindpunt</u>					
Nadelige cardiovasculaire incidenten	<u>110 (16,6)</u>	<u>151 (23,1)</u>	<u>136 (20,2)</u>	<u>0,69 (0,54-0,88)</u>	<u>0,003</u>
<u>Individuele componenten</u>					
Coronaire hervascularisatie	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
Nieuw begin 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.

Gebruik bij patiënten met hartfalen:

Uit hemodynamische studies en op inspanning gebaseerde gecontroleerde klinische onderzoeken onder patiënten met NYHA klasse II-IV hartfalen is gebleken dat amlodipine niet leidde tot klinische verslechtering zoals gemeten via inspanningstolerantie, linkerventrieklejectiefractie 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 leidt tot een verhoging van het risico op mortaliteit of gecombineerde mortaliteit en morbiditeit bij hartfalen.

PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/5 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/10 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/5 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/10 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 16 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 22

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 geassocieerd met meer meldingen van longoedeem.

Behandeling ter voorkoming van hartaanval trial (ALLHAT):

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

In totaal 33.357 hypertensieve patiënten van 55 jaar of ouder werden gerandomiseerd en opgevolgd gedurende gemiddeld 4,9 jaar. De patiënten hadden minimaal één extra risicofactor voor hart- en vaatziekten (HVZ), waaronder: eerder myocardiinfarct 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 elektrocardiogram of echocardiografie (20,9 %), actief sigaretten roken (21,9 %).

Het primair eindpunt was een samenstelling van fataal coronair hartlijden of niet-fataal myocardiinfarct. 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 amlodipine-groep vergeleken met de chloorthalidon-groep (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).

Pediatrische patiënten (vanaf 6 jaar)

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De snelheid en de mate van absorptie van perindopril en amlodipine uit Perindopril tosilaat/Amlodipine Teva zijn niet significant verschillend, respectievelijk, van de snelheid en de mate van absorptie van perindopril en amlodipine uit 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 TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/5 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/10 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/5 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/10 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 16 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 23

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

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

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

Distributie

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

Eliminatie

Perindopriilaat wordt in de urine uitgescheiden, en de terminale halfwaardetijd van de ongebonden fractie is ongeveer 17 uur, waarbij de steady state binnen 4 dagen wordt bereikt.

Speciale patiëntengroepen

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 daarom regelmatige controle van creatinine en kalium omvatten.

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

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

Amlodipine:

Absorptie, distributie, plasma-eiwitbinding

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

Biotransformatie/eliminatie

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

Ouderen

PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/5 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/10 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/5 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/10 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 16 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 24

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

Leverinsufficiëntie

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

Pediatrische patiënten

Een farmacokinetische populatiestudie werd uitgevoerd bij 74 kinderen met hypertensie van 1 tot 17 jaar (met 34 patiënten in de leeftijd van 6 tot 12 jaar en 28 patiënten van 13 tot 17 jaar) die werden behandeld met amlodipine in doses tussen 1,25 tot 20 mg in één of twee giften per dag. Bij de kinderen van 6-12 jaar en de adolescenten van 13-17 jaar bedroeg de typische orale klaring (CL/F) respectievelijk 22,5 en 27,4 l/uur bij de jongens en 16,4 en 21,3 l/uur bij de meisjes. Er werd een sterke variabiliteit van de blootstelling tussen de individuen waargenomen. Er zijn weinig gegevens gemeld bij kinderen jonger dan 6 jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Perindopril:

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

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

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

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

Amlodipine:

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

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,

PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/5 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/10 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/5 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/10 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 16 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 25

werd vermindering van het follikelstimulerende hormoon en testosteron in plasma aangetroffen, evenals vermindering van spermadichtheid en in het aantal volgroeide spermatiden en Sertoli-cellen.

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumwaterstofcarbonaat
Povidon K30 (E1201)
Lactosemonohydraat
Maïszetmeel
Microkristallijne cellulose (E460)
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Magnesiumstearaat (E572)
Calciumwaterstoffosfaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte, opake, PP tablettencontainer en witte, opake, PE stop met droogmiddel (silicagel), uitgerust met een verzegelde polyethyleen flowverlager.

PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/5 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 5 MG/10 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/5 MG
PERINDOPRIL TOSILAAT/AMLODIPINE TEVA 10 MG/10 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 16 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 26

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

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Teva Nederland B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 113216, Perindopril tosilaat/Amlodipine Teva 5 mg/5 mg, tabletten
RVG 113217, Perindopril tosilaat/Amlodipine Teva 5 mg/10 mg, tabletten
RVG 113218, Perindopril tosilaat/Amlodipine Teva 10 mg/5 mg, tabletten
RVG 113219, Perindopril tosilaat/Amlodipine Teva 10 mg/10 mg, tabletten

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 14 april 2014

Datum van laatste verlenging: 3 februari 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 4.9: 3 juli 2022

0622.19v.LD