

| | | |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/5 mg, tabletten</i> | NL/H/4640 RVG 116719 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/10 mg, tabletten</i> | RVG 116720 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/5 mg, tabletten</i> | RVG 116721 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/10 mg, tabletten</i> | RVG 116722 | |
| perindopril tert-butylamine / amlodipine | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 - 1 |

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Elke tablet bevat 4 mg perindopril tert-butylamine (overeenkomend met 3,3 mg perindopril) en 5 mg amlodipine (overeenkomend met 6,9 mg amlodipinebesilaat).

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

Elke tablet bevat 4 mg perindopril tert-butylamine (overeenkomend met 3,3 mg perindopril) en 10 mg amlodipine (overeenkomend met 13,9 mg amlodipinebesilaat).

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

Elke tablet bevat 8 mg perindopril tert-butylamine (overeenkomend met 6,7 mg perindopril) en 5 mg amlodipine (overeenkomend met 6,9 mg amlodipinebesilaat).

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

Elke tablet bevat 8 mg perindopril tert-butylamine (overeenkomend met 6,7 mg perindopril) en 10 mg amlodipine (overeenkomend met 13,9 mg amlodipinebesilaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/5 mg, tabletten zijn wit tot bijna wit, ovaal, biconvex, 5 mm x 9 mm en met 4 | 5 op één kant.

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/10 mg, tabletten zijn wit tot bijna wit, rechthoekig, biconvex, 8 mm en met 4 | 10 op één kant.

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/5 mg, tabletten zijn wit tot bijna wit, driehoekig, biconvex, 9 mm hoog en met 8 | 5 op één kant.

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/10 mg, tabletten zijn wit tot bijna wit, rond, biconvex, 9 mm en met 8 | 10 op één kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2025-11 | Authorisation | CM: NB | Rev. 9.1 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/5 mg, tabletten</i> | NL/H/4640 RVG 116719 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/10 mg, tabletten</i> | RVG 116720 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/5 mg, tabletten</i> | RVG 116721 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/10 mg, tabletten</i> | RVG 116722 | |
| perindopril tert-butylamine / amlodipine | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 - 2 |

4.1 Therapeutische indicaties

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF is geïndiceerd voor gebruik als substitutietherapie bij de behandeling van essentiële hypertensie en/of stabiel coronair lijden bij patiënten die tegelijkertijd behandeld worden met perindopril en amlodipine in dezelfde dosering.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Eén tablet per dag als enkelvoudige dosis, 's morgens voor een maaltijd in te nemen.

Patiënten die momenteel behandeld worden met andere perindoprilbevattende producten moeten erop attent worden gemaakt dat de sterkte van perindopril op een andere manier kan worden uitgedrukt voor dit geneesmiddel, terwijl de hoeveelheid perindopril hetzelfde is:

4 mg perindopril tert-butylamine komt overeen met 3,3 mg perindopril en 5 mg perindoprilarginine komt overeen met 3,4 mg perindopril.

8 mg perindopril tert-butylamine komt overeen met 6,7 mg perindopril en 10 mg perindoprilarginine komt overeen met 6,8 mg perindopril.

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF is niet geschikt om de behandeling te starten. Individuele dosistitratie met de componenten (dat wil zeggen perindopril en amlodipine) wordt aanbevolen voordat er naar een vaste dosiscombinatie wordt overgezet. Indien klinisch gewenst, kan direct overstappen van monotherapie naar een vaste dosiscombinatie worden overwogen.

Nierinsufficiëntie en ouderen (zie rubrieken 4.4 en 5.2)

De eliminatie van perindopril 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 CF mag worden toegediend aan patiënten met een Clcr \geq 60 ml/min. Voor patiënten met een Clcr $<$ 60 ml/min is de aanbevolen dagelijkse dosis perindopril tert-butylamine 2 mg die niet beschikbaar is als vaste combinatie dosis.

Bij oudere of jongere patiënten worden soortgelijke doses amlodipine even goed verdragen.

Bij ouderen worden normale doseringsschema's aanbevolen, maar men dient voorzichtig te zijn met het verhogen van de dosering (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Veranderingen van de amlodipineplasmaconcentraties correleren niet met de mate van nierinsufficiëntie.

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 CF.

Pediatrische patiënten

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten omdat

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2025-11 | Authorisation | CM: NB | Rev. 9.1 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/5 mg, tabletten</i> | NL/H/4640 RVG 116719 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/10 mg, tabletten</i> | RVG 116720 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/5 mg, tabletten</i> | RVG 116721 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/10 mg, tabletten</i> | RVG 116722 | |
| perindopril tert-butylamine / amlodipine | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 - 3 |

de werkzaamheid en de tolerantie van perindopril alleen of in combinatie met amlodipine niet zijn aangetoond bij kinderen en adolescenten.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor perindopril of een andere ACE-remmer, amlodipine of een ander dihydropyridine, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem bij een vroegere 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, met inbegrip van cardiogene shock.
- Obstructie van het uitstroomkanaal van het linkerventrikel (bijv. hooggradige aortastenose).
- Hemodynamisch instabiel hartfalen na een acuut myocardinfarct.
- Het gelijktijdig gebruik van Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met perindopril mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis van sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubrieken 4.4 en 4.5)

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 CF.

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF

Interacties

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

Perindopril

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

| | | | | | |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2025-11 | Authorisation | CM: NB | Rev. 9.1 | Approved MEB |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/5 mg, tabletten</i> | NL/H/4640 RVG 116719 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/10 mg, tabletten</i> | RVG 116720 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/5 mg, tabletten</i> | RVG 116721 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/10 mg, tabletten</i> | RVG 116722 | |
| perindopril tert-butylamine / amlodipine | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 - 4 |

worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

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 CF 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.

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

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 of vildagliptine bij een patiënt die een ACE-remmer gebruikt.

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

Patiënten die ACE-remmers kregen tijdens low density lipoprotein (LDL)-afereze met dextraansulfaat

| | | | | | |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2025-11 | Authorisation | CM: NB | Rev. 9.1 | Approved MEB |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/5 mg, tabletten</i> | NL/H/4640 RVG 116719 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/10 mg, tabletten</i> | RVG 116720 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/5 mg, tabletten</i> | RVG 116721 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/10 mg, tabletten</i> | RVG 116722 | |
| perindopril tert-butylamine / amlodipine | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 - 5 |

hebben zelden levensbedreigende anafylactoïde reacties ontwikkeld. Die reacties konden worden voorkomen door de behandeling met de ACE-remmer tijdelijk te onderbreken voor elke aferese.

Anafylactoïde reacties tijdens desensibilisatie:

Patiënten die een ACE-remmer krijgen tijdens een desensibilisatiebehandeling (bijv. hymenoptera gif) 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/trombocytopenie/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 (bijv. keelpijn, koorts) te melden.

Zwangerschap:

ACE-remmers mogen niet worden gestart tijdens de zwangerschap. Tenzij verdere behandeling met ACE-remmers essentieel wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, overschakelen op 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).

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 bijv. door behandeling met diuretica, een zoutarm dieet, dialyse, diarree of braken of patiënten met een ernstige renin dependent 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 CF.

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

| | | | | | |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2025-11 | Authorisation | CM: NB | Rev. 9.1 | Approved MEB |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/5 mg, tabletten</i> | NL/H/4640 RVG 116719 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/10 mg, tabletten</i> | RVG 116720 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/5 mg, tabletten</i> | RVG 116721 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/10 mg, tabletten</i> | RVG 116722 | |
| perindopril tert-butylamine / amlodipine | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 - 6 |

contra-indicatie voor verdere toediening; gewoonlijk kunnen verdere doses zonder problemen worden gegeven zodra de bloeddruk weer gestegen is na volume-expansie.

Aorta- en mitralisklepstenose/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

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

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

| | | | | | |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2025-11 | Authorisation | CM: NB | Rev. 9.1 | Approved MEB |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/5 mg, tabletten</i> | NL/H/4640 RVG 116719 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/10 mg, tabletten</i> | RVG 116720 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/5 mg, tabletten</i> | RVG 116721 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/10 mg, tabletten</i> | RVG 116722 | |
| perindopril tert-butylamine / amlodipine | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 - 7 |

veroorzaken, kan Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 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, waaronder perindopril, kunnen hyperkaliëmie veroorzaken door onderdrukking van de vrijgifte van aldosteron. Bij patiënten met een normale nierfunctie is het effect doorgaans niet significant. Risicofactoren voor de ontwikkeling van hyperkaliëmie zijn nierinsufficiëntie, achteruitgang van de nierfunctie, leeftijd (> 70 jaar), diabetes mellitus, intercurrerende voorvallen, vooral uitdroging, acute hartdecompensatie, metabole acidose en concomitant gebruik van kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, eplerenon, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumhoudende zoutvervangers en gebruik van andere geneesmiddelen die het serumkalium verhogen (bijv. heparine, trimethoprim of co-trimoxazol, ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol) of, in het bijzonder, aldosteronantagonisten of angiotensine-receptorblokkers. Het gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica of kaliumhoudende zoutvervangers en angiotensine-receptorblokkers kan vooral bij patiënten met een verminderde nierfunctie leiden tot een significante stijging van het serumkalium. Hyperkaliëmie kan ernstige, soms fatale ritmestoornissen veroorzaken. Als concomitant gebruik van perindopril en een van de bovenvermelde middelen geschikt wordt geacht, is toch de nodige voorzichtigheid geboden en moeten het serumkalium en de nierfunctie frequent worden gecontroleerd (zie rubriek 4.5).

Diabetespatiënten:

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

Hemodialyse patiënten:

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

Amlodipine:

Patiënten met een leverfunctiestoornis:

Zoals met alle calciumantagonisten neemt de halfwaardetijd van amlodipine toe bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van het geneesmiddel bij die patiënten en de leverenzymen moeten van dichtbij worden gevolgd.

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 van niet-ischemische oorsprong waren er meer meldingen van longoedeem met amlodipine, hoewel er geen

| | | | | | |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2025-11 | Authorisation | CM: NB | Rev. 9.1 | Approved MEB |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/5 mg, tabletten</i> | NL/H/4640 RVG 116719 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/10 mg, tabletten</i> | RVG 116720 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/5 mg, tabletten</i> | RVG 116721 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/10 mg, tabletten</i> | RVG 116722 | |
| perindopril tert-butylamine / amlodipine | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 - 8 |

significant verschil was in de incidentie van verergering van hartfalen in vergelijking met de placebo (zie rubriek 5.1).

Ouderen:

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

Hulpstof

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen:

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).

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 en 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 de combinatie van perindopril en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is, moeten deze middelen met voorzichtigheid gebruikt worden, met regelmatige controle van de serumkaliumspiegel.

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).

Estramustine:

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

| | | | | | |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2025-11 | Authorisation | CM: NB | Rev. 9.1 | Approved MEB |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/5 mg, tabletten</i> | NL/H/4640 RVG 116719 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/10 mg, tabletten</i> | RVG 116720 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/5 mg, tabletten</i> | RVG 116721 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/10 mg, tabletten</i> | RVG 116722 | |
| perindopril tert-butylamine / amlodipine | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 - 9 |

Grapefruitsap:

Inname van amlodipine met grapefruit of grapefruitsap wordt niet aanbevolen, omdat de biologische beschikbaarheid bij sommige patiënten resulteert in een toename van de bloeddrukverlagende effecten.

Tacrolimus:

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

Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen:

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

Gelijktijdig gebruik waarbij speciale zorg vereist is:

Niet-steroidale ontstekingsremmende middelen (NSAID's) waaronder acetylsalicylzuur ≥ 3 g/dag:

Als ACE-remmers tegelijk met niet-steroidale 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.

Antidiabetica (insuline, orale hypoglycemische middelen):

Het gebruik van remmers van het angiotensineconverterende enzym kan het hypoglycemische effect verhogen bij diabetici die een behandeling krijgen met insuline of orale hypoglycemische middelen. Het optreden van episoden van hypoglykemie is zeer zeldzaam (er is waarschijnlijk een verbetering van de glucosetolerantie, waardoor de behoefte aan insuline vermindert.)

CYP3A4-remmers:

Gelijktijdig gebruik van amlodipine met sterke of matige CYP3A4-remmers (proteaseremmers, azool-antimycotica, macroliden zoals erytromycine, verapamil of diltiazem) kan aanleiding geven tot een aanzienlijke verhoging van de blootstelling aan amlodipine, hetgeen resulteert in een verhoogd risico op hypotensie. De klinische translatie van deze PK-variaties kan meer uitgesproken zijn bij ouderen. Daarom kunnen klinische monitoring en dosisaanpassing 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

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2025-11 | Authorisation | CM: NB | Rev. 9.1 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/5 mg, tabletten</i> | NL/H/4640 RVG 116719 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/10 mg, tabletten</i> | RVG 116720 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/5 mg, tabletten</i> | RVG 116721 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/10 mg, tabletten</i> | RVG 116722 | |
| perindopril tert-butylamine / amlodipine | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 - 10 |

worden overwogen zowel tijdens als na gelijktijdig gebruik van medicatie, in het bijzonder met sterke CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine, *hypercicum perforatum*).

Baclofen:

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

Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen:

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met racecadotril, mTOR-remmers (bijvoorbeeld sirolimus, everolimus, temsirolimus) en vildagliptine kunnen leiden tot een verhoogd risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

Ciclosporine:

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

Heparine:

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

Gelijktijdig gebruik waar rekening mee moet worden gehouden:

Diuretica:

Patiënten die diuretica innemen, vooral patiënten met een volume- en/of zouttekort, kunnen een buitensporige daling van de bloeddruk ondervinden nadat een behandeling met een ACE-remmer werd gestart. De kans op hypotensieve gevolgen kan worden verminderd door het diureticum stop te zetten, het volume of de zoutinname te verhogen voor de start van de behandeling met lage en progressieve dosissen perindopril.

Sympathicomimetica:

Sympathicomimetica kunnen de antihypertensieve effecten van ACE-remmers verminderen.

Goud:

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

Bètablokkers gebruikt bij hartfalen (bisoprolol, carvedilol, metoprolol):

Risico op hypotensie, hartzwakte bij patiënten met hartfalen, latent of ongecontroleerd (toename van het negatieve inotrope effect). Bovendien kan de bètablokker de sympathische reflex in geval van excessieve hemodynamische repercussie verminderen.

Antihypertensieve middelen (bijvoorbeeld bètablokkers) en vasodilatatoren:

| | | | | | |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2025-11 | Authorisation | CM: NB | Rev. 9.1 | Approved MEB |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/5 mg, tabletten</i> | NL/H/4640 RVG 116719 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/10 mg, tabletten</i> | RVG 116720 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/5 mg, tabletten</i> | RVG 116721 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/10 mg, tabletten</i> | RVG 116722 | |
| perindopril tert-butylamine / amlodipine | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 - 11 |

Gelijktijdig gebruik van deze middelen kan de hypotensieve effecten van perindopril en amlodipine verhogen. Gelijktijdig gebruik met nitroglycerine en andere nitraten of andere vasodilatoren, kan de bloeddruk verder verlagen en moet daarom met de nodige voorzichtigheid worden overwogen.

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.

Simvastatine:

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

In monotherapie is amlodipine veilig toegediend samen met thiazidediuretica, bètablokkers, ACE-remmers, langwerkende nitraten, sublinguaal nitroglycerine, digoxine, warfarine, atorvastatine, sildenafil, antacida (aluminiumhydroxidegel, magnesiumhydroxide, simeticon), cimetidine, niet-steroidale ontstekingsremmende middelen, antibiotica en orale antidiabetica.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF wordt niet aangeraden tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap.

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

Zwangerschap:

Met betrekking tot perindopril

| | | | | | |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2025-11 | Authorisation | CM: NB | Rev. 9.1 | Approved MEB |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/5 mg, tabletten</i> <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/10 mg, tabletten</i> <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/5 mg, tabletten</i> <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/10 mg, tabletten</i> | NL/H/4640 RVG 116719 RVG 116720 RVG 116721 RVG 116722 | |
| perindopril tert-butylamine / amlodipine | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | |
| | | 1.3.1.1 - 12 |

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.

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 CF 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:

| | | | | | |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2025-11 | Authorisation | CM: NB | Rev. 9.1 | Approved MEB |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/5 mg, tabletten</i> | NL/H/4640 RVG 116719 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/10 mg, tabletten</i> | RVG 116720 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/5 mg, tabletten</i> | RVG 116721 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/10 mg, tabletten</i> | RVG 116722 | |
| perindopril tert-butylamine / amlodipine | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 - 13 |

Met betrekking tot perindopril

Er was geen effect op de voortplanting of de vruchtbaarheid.

Met betrekking tot amlodipine

Er zijn onvoldoende klinische gegevens over het potentiële effect van amlodipine op de vruchtbaarheid. In één studie bij ratten werden bijwerkingen waargenomen op de mannelijke vruchtbaarheid (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 CF 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.

Amlodipine kan een lichte tot matige invloed op de rijvaardigheid en het gebruik van machines hebben. Indien patiënten die amlodipine nemen, last krijgen van duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid of misselijkheid kan het reactievermogen verminderd zijn.

4.8 Bijwerkingen

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- 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 |
| Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen | Eosinofilie | - | Soms* |
| | Leukopenie/neutropenie (zie rubriek 4.4) | Zeer zelden | Zeer zelden |
| | Agranulocytose of pancytopenie (zie rubriek 4.4) | - | Zeer zelden |
| | Trombocytopenie (zie rubriek 4.4) | Zeer zelden | Zeer zelden |
| | Hemolytische anemie bij patiënten met een aangeboren G-6PDH-deficiëntie (zie rubriek 4.4) | - | Zeer zelden |
| | Daling van hemoglobine en het hematocriet | - | Zeer zelden |

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2025-11 | Authorisation | CM: NB | Rev. 9.1 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/5 mg, tabletten</i> <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/10 mg, tabletten</i> <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/5 mg, tabletten</i> <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/10 mg, tabletten</i> | NL/H/4640 RVG 116719 RVG 116720 RVG 116721 RVG 116722 | |
| perindopril tert-butylamine / amlodipine | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 - 14 |

| | | | |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|
| Immuunsysteem-aandoeningen | Allergische reactie | Zeer zelden | - |
| 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 * |
| | Hyperkaliëmie (omkeerbaar bij stopzetting) (zie rubriek 4.4) | - | Soms * |
| Psychische stoornissen | Slapeloosheid | Soms | - |
| | Depressie | Soms | Soms |
| | Stemmingswisselingen (waaronder angst) | Soms | Soms |
| | Slaapstoornissen | - | Soms |
| | Verwarring | Zelden | Zeer zelden |
| Zenuwstelsel-aandoeningen | Slaperigheid | Vaak | - |
| | Duizeligheid | Vaak | Vaak |
| | Hoofdpijn (vooral in het begin van de behandeling) | Vaak | Vaak |
| | Syncope | Soms | Soms * |
| | Tremor | Soms | - |
| | Hypesthesie | Soms | - |
| | Paresthesie | Soms | Vaak |
| | Hypertonie | Zeer zelden | - |
| | Perifere neuropathie | Zeer zelden | - |
| | Vertigo | - | Vaak |
| Extrapiramidale stoornis | Niet bekend | - | |
| Oogaandoeningen | Visuele stoornissen (inclusief diplopie) | Vaak | Vaak |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen | Tinnitus | Soms | Vaak |
| Hartaandoeningen | Hartkloppingen | Vaak | Soms * |
| | Angina pectoris | - | Zeer zelden |
| | Myocardinfarct mogelijk secundair aan excessieve hypotensie bij hoogrisicopatiënten (zie rubriek 4.4) | Zeer zelden | Zeer zelden |
| | Aritmie (waaronder bradycardie, ventriculaire tachycardie en atriale fibrillatie) | Soms | Zeer zelden |
| Bloedvataandoeningen | Flushing (overmatig blozen) | Vaak | Zelden |
| | Hypotensie (en effecten die gerelateerd zijn aan hypotensie) | Soms | Vaak |

| | | | | | |
|----------------------------------|---------------|---------------|-----------|----------|--------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2025-11 | Authorisation | CM: NB | Rev. 9.1 | Approved MEB |
|----------------------------------|---------------|---------------|-----------|----------|--------------|

| | | |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/5 mg, tabletten</i> | NL/H/4640 RVG 116719 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/10 mg, tabletten</i> | RVG 116720 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/5 mg, tabletten</i> | RVG 116721 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/10 mg, tabletten</i> | RVG 116722 | |
| perindopril tert-butylamine / amlodipine | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 - 15 |

| | | | |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|
| | CVA mogelijk secundair aan excessieve hypotensie bij hoogrisicopatiënten (zie rubriek 4.4) | - | Zeer zelden |
| | Vasculitis | Zeer zelden | Soms * |
| | Raynaud-fenomeen | - | Niet bekend |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen | Dyspneu | Vaak | Vaak |
| | Rinitis | Soms | Zeer zelden |
| | Hoesten | Zeer zelden | Vaak |
| | Bronchospasme | - | Soms |
| | Eosinofiele pneumonie | - | Zeer zelden |
| Maagdarmsstelsel-aandoeningen | Buikpijn, nausea | Vaak | Vaak |
| | Braken | Soms | Vaak |
| | Dyspepsie | Vaak | Vaak |
| | Veranderde stoelgang (inclusief diarree en verstopping) | Vaak | - |
| | Droge mond | Soms | Soms |
| | Dysgeusie | Soms | Vaak |
| | Diarree, constipatie | - | Vaak |
| | Pancreatitis | Zeer zelden | Zeer zelden |
| | Gastritis | Zeer zelden | - |
| Tandvleeshyperplasie | Zeer zelden | - | |
| Lever- en galaandoeningen | Hepatitis, cholestatische icterus | Zeer zelden | - |
| | Cytolytische of cholestatische hepatitis (zie rubriek 4.4) | - | Zeer zelden |
| | Leverenzymen verhogingen: ALT, AST (meestal consistent met cholestase) | Zeer zelden | Zelden |
| | Serum bilirubine verhoging | - | Zelden |
| Huid- en onderhuid-aandoeningen | Quincke-oedeem | Zeer zelden | - |
| | Angio-oedeem van het gezicht, de extremiteiten, de lippen, de slijmvliezen, de tong, de glottis en/of de larynx (zie rubriek 4.4) | Zeer zelden | Soms |
| | Erythema multiforme | Zeer zelden | Zeer zelden |
| | Urticaria | Soms | Soms |
| | Alopecia | Soms | - |
| | Purpura | Soms | - |
| | Verkleuring van de huid | Soms | - |
| | Hyperhidrosis | Soms | Soms |
| | Pruritus | Soms | Vaak |
| | Huiduitslag | Soms | Vaak |
| Exantheem | Soms | - | |

| | | | | | |
|----------------------------------|---------------|---------------|-----------|----------|--------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2025-11 | Authorisation | CM: NB | Rev. 9.1 | Approved MEB |
|----------------------------------|---------------|---------------|-----------|----------|--------------|

| | | |
|---------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/5 mg, tabletten | NL/H/4640 | |
| Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/10 mg, tabletten | RVG 116719 | |
| Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/5 mg, tabletten | RVG 116720 | |
| Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/10 mg, tabletten | RVG 116721 | |
| perindopril tert-butylamine / amlodipine | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 - 16 |

| | | | |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------|--------|
| | Parapemphigus | - | Soms * |
| | Stevens-Johnsonsyndroom | Zeer zelden | - |
| | Exfoliatieve dermatitis | Zeer zelden | - |
| | Fotosensibiliteitsreacties | Zeer zelden | Soms * |
| | Verergering van psoriasis | - | zelden |
| | Toxische epidermale necrolyse | Niet bekend | |
| Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen | Gezwellen enkel | Vaak | - |
| | Gewrichtspijn, spierpijn | Soms | Soms * |
| | Spierkrampen | Vaak | Vaak |
| | Rugpijn | Soms | - |
| Nier- en urineweg-aandoeningen | Mictiestoornis, nycturie, vaker plassen | Soms | - |
| | Nierinsufficiëntie | - | Soms |
| | Anurie/oligurie | | Zelden |
| | Acuut nierfalen | - | Zelden |
| Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen | Impotentie | Soms | Soms |
| | Gynaecomastie | Soms | - |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Oedeem | Vaak | - |
| | Perifeer oedeem | - | Soms * |
| | Vermoeidheid | Vaak | - |
| | Pijn in de borstkas | Soms | Soms * |
| | Asthenie | Vaak | Vaak |
| | Pijn | Soms | - |
| | Malaise | Soms | Soms * |
| Koorts | - | Soms * | |
| Onderzoeken | Gewichtstoename | Soms | - |
| | Gewichtsafname | Soms | - |
| | Stijging van het bloedureum en het serumcreatinine (zie rubriek 4.4) | - | Soms * |
| Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties | Vallen | - | Soms * |

* Frequentie berekend aan de hand van klinische onderzoeken voor bijwerkingen die werden opgemerkt aan de hand van spontane melding

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.

| | | | | | |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2025-11 | Authorisation | CM: NB | Rev. 9.1 | Approved MEB |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/5 mg, tabletten</i> | NL/H/4640 RVG 116719 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/10 mg, tabletten</i> | RVG 116720 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/5 mg, tabletten</i> | RVG 116721 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/10 mg, tabletten</i> | RVG 116722 | |
| perindopril tert-butylamine / amlodipine | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 - 17 |

4.9 Overdosering

Er is geen informatie over overdosering met perindopril /amlodipine 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.

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.

Amlodipine wordt niet uitgedialyseerd.

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.

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2025-11 | Authorisation | CM: NB | Rev. 9.1 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/5 mg, tabletten | NL/H/4640 RVG 116719 | |
| Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/10 mg, tabletten | RVG 116720 | |
| Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/5 mg, tabletten | RVG 116721 | |
| Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/10 mg, tabletten | RVG 116722 | |
| perindopril tert-butylamine / amlodipine | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 - 18 |

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 (bijv. hoest).

Perindopril werkt via zijn actieve metabooliet, perindopriilaat. De andere metaboolieten 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 tachyfylixie 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

| | | | | | |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2025-11 | Authorisation | CM: NB | Rev. 9.1 | Approved MEB |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/5 mg, tabletten</i> | NL/H/4640 RVG 116719 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/10 mg, tabletten</i> | RVG 116720 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/5 mg, tabletten</i> | RVG 116721 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/10 mg, tabletten</i> | | RVG 116722 |
| perindopril tert-butylamine / amlodipine | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 - 19 |

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.

Klinische onderzoeksgegevens over dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS):

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 eindorgaanschade. 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

| | | | | | |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2025-11 | Authorisation | CM: NB | Rev. 9.1 | Approved MEB |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|---------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/5 mg, tabletten</i> | NL/H/4640 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/10 mg, tabletten</i> | RVG 116719 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/5 mg, tabletten</i> | RVG 116720 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/10 mg, tabletten</i> | RVG 116721 | |
| perindopril tert-butylamine / amlodipine | RVG 116722 | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 - 20 |

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.

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, linkerventrieklejectiefraction 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.

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):

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.

| | | | | | |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2025-11 | Authorisation | CM: NB | Rev. 9.1 | Approved MEB |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/5 mg, tabletten</i> | NL/H/4640 RVG 116719 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/10 mg, tabletten</i> | RVG 116720 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/5 mg, tabletten</i> | RVG 116721 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/10 mg, tabletten</i> | RVG 116722 | |
| perindopril tert-butylamine / amlodipine | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 - 21 |

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met het referentiegeneesmiddel dat perindopril en amlodipine bevat in alle subgroepen van pediatrische patiënten bij behandeling van hypertensie en behandeling van stabiele coronaire hartziekten (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Perindopril

Na orale toediening wordt perindopril snel geabsorbeerd. De piekconcentratie wordt bereikt binnen een uur. De plasmahalfwaardetijd van perindopril is één uur.

Perindopril is een prodrug. Zevenentwintig percent van de toegediende dosis van perindopril bereikt de bloedbaan als de actieve metaboliet perindopriilaat. Behalve het werkzame perindopriilaat levert perindopril nog vijf metabolieten die allemaal inactief zijn. De piekplasmaconcentratie van perindopriilaat wordt binnen drie tot vier uur bereikt.

Omdat de inname van voedsel de omzetting tot en dus de biologische beschikbaarheid van perindopriilaat vermindert, moet perindopril per os worden toegediend eenmaal per dag 's ochtends voor een maaltijd.

Er is een lineaire relatie aangetoond tussen de dosis van perindopril en de plasmablootstelling. Het distributievolume is ongeveer 0,2 l/kg voor ongebonden perindopriilaat. De eiwitbinding van perindopriilaat aan plasmaproteïnen is 20%, vooral aan het angiotensineconverterende enzym, maar is concentratieafhankelijk. Perindopriilaat wordt in de urine geëlimineerd en de terminale halfwaardetijd van de ongebonden fractie is ongeveer 17 uur, wat resulteert in een evenwichtstoestand binnen 4 dagen.

De eliminatie van perindopriilaat vermindert bij ouderen en ook bij patiënten met hart- of nierfalen (zie rubriek 4.2).

De dialyseklaring van perindopriilaat is 70 ml/min.

De kinetiek van perindopril verandert bij patiënten met cirrose: de hepatische klaring van het moedermolecuul halveert. De hoeveelheid perindopriilaat die wordt gevormd, vermindert echter niet en daarom hoeft de dosering niet te worden aangepast (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Amlodipine

Na orale toediening van therapeutische doseringen wordt amlodipine snel geabsorbeerd met piekbloedspiegels 6-12 uur na inname. De absolute biologische beschikbaarheid werd geraamd op 64 tot

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2025-11 | Authorisation | CM: NB | Rev. 9.1 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/5 mg, tabletten</i> | NL/H/4640 RVG 116719 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/10 mg, tabletten</i> | RVG 116720 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/5 mg, tabletten</i> | RVG 116721 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/10 mg, tabletten</i> | RVG 116722 | |
| perindopril tert-butylamine / amlodipine | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 - 22 |

80%. Het distributievolume is ongeveer 21 l/kg. De biologische beschikbaarheid wordt niet beïnvloed door voedsel. In *in-vitrostudies* is aangetoond dat ongeveer 97,5% van het circulerende amlodipine gebonden is aan plasmaproteïnen.

De terminale plasma-eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 35-50 uur en is consistent met toediening eenmaal per dag. Amlodipine wordt sterk door de lever gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten. Ongeveer 60% van de toegediende dosis wordt in de urine uitgescheiden, 10% als onveranderd amlodipine.

Gebruik bij ouderen: de tijd nodig om de piekplasmaconcentraties van amlodipine te bereiken is vergelijkbaar bij oudere en jongere proefpersonen. De amlodipineklaring zal eerder afnemen waardoor de AUC en de eliminatiehalfwaardetijd bij ouderen toenemen.

Gebruik bij patiënten met nierfalen: de farmacokinetiek van amlodipine wordt niet significant beïnvloed door een verminderde nierfunctie.

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

Pediatrische patiënten

Een farmacokinetische populatiestudie werd uitgevoerd bij 74 kinderen met hypertensie van 12 maanden tot 17 jaar (34 patiënten van 6 tot 12 jaar en 28 patiënten van 13 tot 17 jaar) die werden behandeld met amlodipine 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 de chronische orale toxiciteitsstudies (ratten en apen) zijn de nieren het doelorgaan, met een omkeerbare beschadiging.

Er werd geen mutageniteit waargenomen in *in-vitro*- en *in-vivo*studies.

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. Zowel bij mannelijke als bij vrouwelijke

| | | | | | |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2025-11 | Authorisation | CM: NB | Rev. 9.1 | Approved MEB |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/5 mg, tabletten</i> <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/10 mg, tabletten</i> <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/5 mg, tabletten</i> <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/10 mg, tabletten</i> | NL/H/4640 RVG 116719 RVG 116720 RVG 116721 RVG 116722 | |
| perindopril tert-butylamine / amlodipine | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | |
| | | 1.3.1.1 - 23 |

ratten werd de vruchtbaarheid niet verstoord.

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

Amlodipine

Carcinogenese, mutagenese

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/m²) lag dicht bij de maximale getolereerde dosering bij muizen, maar niet bij ratten. Bij onderzoek op het gebied van mutageniteit werden geen medicamenteuze effecten op gen- of chromosomaal niveau waargenomen.

Stoornis van de vruchtbaarheid

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/m²). 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.

Reproductieve toxicologie

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.

Perindopril/Amlodipine

Er is een minimale verhoging van de bekende perindoprilgeïnduceerde niertoxiciteit gezien met de vaste dosiscombinatie.

*Gebaseerd op een gewicht van een patiënt van 50 kg

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Glyceryldibehenaat
Calciumwaterstoffosfaat, watervrij
Trehalosedihydraat

| | | | | | |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2025-11 | Authorisation | CM: NB | Rev. 9.1 | Approved MEB |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/5 mg, tabletten</i> | NL/H/4640 RVG 116719 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/10 mg, tabletten</i> | RVG 116720 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/5 mg, tabletten</i> | RVG 116721 | |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/10 mg, tabletten</i> | | RVG 116722 |
| perindopril tert-butylamine / amlodipine | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1 - 24 |

Microkristallijne cellulose
Magnesiumoxide
Crospovidon
Magnesiumstearaat (E572)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakking (Al/Al): 2 jaar.

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/10 mg, tabletten: 15 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/10 mg, tabletten: Bewaren beneden 25°C

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/aluminium (Al/Al) blisterverpakking:

Verpakkingsgrootten:

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/5 mg, tabletten
10, 30, 90 tabletten

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/10 mg, tabletten
30, 60, 90 tabletten

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/5 mg, tabletten
30, 90 tabletten

Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/10 mg, tabletten
30, 60, 90 tabletten

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2025-11 | Authorisation | CM: NB | Rev. 9.1 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative information and prescribing information |
| <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/5 mg, tabletten</i> <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/10 mg, tabletten</i> <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/5 mg, tabletten</i> <i>Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/10 mg, tabletten</i> | NL/H/4640 RVG 116719 RVG 116720 RVG 116721 RVG 116722 | |
| perindopril tert-butylamine / amlodipine | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | |
| | | 1.3.1.1 - 25 |

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

Centrafarm B.V.
Van de Reijtstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

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

| | |
|--------------------------------------------------------------|------------|
| Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/5 mg, tabletten | RVG 116719 |
| Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 4/10 mg, tabletten | RVG 116720 |
| Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/5 mg, tabletten | RVG 116721 |
| Perindopril tert-butylamine/Amlodipine CF 8/10 mg, tabletten | RVG 116722 |

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 juli 2016
Datum van laatste verlenging: 27 april 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 6.3 en 6.4: 24 december 2025.

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2025-11 | Authorisation | CM: NB | Rev. 9.1 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|-----------------|---------------------|