

Applicant/HCR: LHC Pharmaceuticals (Pty) Ltd

Module 1.3.1

Product Name: Amlessa 4/5, 4/10, 8/5, 8/10

Dosage Form: Uncoated tablets

API and Strength: Perindopril and amlodipine, 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg, 8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg

Dat of Approval: 22 November 2022

GOEDGEKEURDE PROFESSIONELE INLIGTING

SKEDULERINGSTATUS

S3

1. NAAM VAN DIE MEDISYNE

AMLESSA 4/5 onbedekte tablette

AMLESSA 4/10 onbedekte tablette

AMLESSA 8/5 onbedekte tablette

AMLESSA 8/10 onbedekte tablette

2. KWALITATIEWE EN KWANTITATIEWE SAMESTELLING

AMLESSA 4/5, elke onbedekte tablet bevat 4 mg perindopril erbumien en 5 mg amlodipien (as besilaat).

AMLESSA 4/10, elke onbedekte tablet bevat 4 mg perindopril erbumien en 10 mg amlodipien (as besilaat).

AMLESSA 8/5, elke onbedekte tablet bevat 8 mg perindopril erbumien en 5 mg amlodipien (as besilaat).

AMLESSA 8/10, elke onbedekte tablet bevat 8 mg perindopril erbumien en 10 mg amlodipien (as besilaat).

Suikervry.

Vir volledige lys van hulpstowwe, sien afdeling 6.1.

Product Name: Amlessa 4/5, 4/10, 8/5, 8/10

Dosage Form: Uncoated tablets

API and Strength: Perindopril and amlodipine, 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg, 8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg

Dat of Approval: 22 November 2022

GOEDGEKEURDE PROFESSIONELE INLIGTING

3. FARMASEUTIESE VORM

Onbedekte tablette

AMLESSA 4/5: wit tot amper wit, ronde, effens bikonvekse tablette met skuins rande gegraveer met merk U 1 aan die een kant van die tablet, tablet massa – 140 mg.

AMLESSA 4/10: wit tot amper wit, kapsulevormige, bikonvekse eenkant gekepte tablette gegraveer met merk U aan die een kant en merk 2 aan die ander kant van die breeklyn, tablet massa – 280 mg.

AMLESSA 8/5: wit tot amper wit, ronde, bikonvekse tablette met skuins rande gegraveer met merk U 3 aan die een kant van die tablet, tablet massa – 280 mg.

AMLESSA 8/10: wit tot amper wit, ronde, bikonvekse, eenkant gekepte tablette met skuins rande. Tablet is gegraveer met merk U aan die een kant en merk 4 aan die ander kant van die breeklyn, tablet massa - 280 mg.

4. KLINIESE BESONDERHEDE

4.1 Terapeutiese indikasies

AMLESSA is aangedui vir die behandeling van hipertensie by pasiënte wat reeds gestabiliseer is met perindopril en amlodipien teen ekwivalente dosisse. Behandeling van hipertensie by pasiënte wat onbeheerd is op óf perindopril óf amlodipien mono-behandeling.

4.2 Posologie en metode van toediening

Posologie

Vir orale toediening.

Product Name: Amlessa 4/5, 4/10, 8/5, 8/10

Dosage Form: Uncoated tablets

API and Strength: Perindopril and amlodipine, 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg, 8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg

Dat of Approval: 22 November 2022

GOEDGEKEURDE PROFESSIONELE INLIGTING

Een tablet per dag as 'n enkeldosis, verkieslik in die oggend voor ontbyt geneem. Die vaste dosis kombinasie is nie geskik vir aanvangsbehandeling nie. Indien 'n verandering in dosis nodig is, moet die dosis van **AMLESSA** gewysig word.

Spesiale Bevolkings:

Pasiënte met nierbelemmering en bejaarde pasiënte (sien afdelings 4.4 en 5.2).

Eliminasie van perindopriilaat is verminder by bejaardes en by pasiënte met nierversaking. Daarom sal die gewone mediese opvolg gereelde monitering van kreatinien en kalium insluit. **AMLESSA** kan toegedien word in pasiënte met $Cl_{cr} \geq 60$ ml/min, en is nie geskik vir pasiënte met $Cl_{cr} < 60$ ml/min nie. In hierdie pasiënte word individuele dosistitrasie met die mono-komponente aanbeveel. **AMLESSA** is teenaangedui by pasiënte met ernstige nierbelemmering (kreatinienopruiming < 30 ml/min) (sien afdeling 4.3). Normale dosisregimens word aanbeveel by bejaardes.

Veranderinge in amlodipien plasmakonsentrasies word nie gekorreleer met die graad van nierbelemmering nie. Amlodipien is nie dialiseerbaar nie.

Pasiënte met lewerbelemmering (sien afdelings 4.4 en 5.2)

Dosisaanbevelings is nie vasgestel by pasiënte met ligte tot matige lewerbelemmering nie. By hierdie pasiënte moet dosisseleksie versigtig wees en moet begin by die onderste punt van die dosisreeks (sien afdeling 4.4 en afdeling 5.2). Om die optimale aanvangsdosis en onderhoudsdosis van pasiënte met lewerbelemmering te vind, moet die pasiënte individueel getitreer word deur die vrye kombinasie van amlodipien en perindopril te gebruik. Die farmakokinetika van amlodipien is nie

Product Name: Amlessa 4/5, 4/10, 8/5, 8/10

Dosage Form: Uncoated tablets

API and Strength: Perindopril and amlodipine, 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg, 8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg

Dat of Approval: 22 November 2022

GOEDGEKEURDE PROFESSIONELE INLIGTING

bestudeer by ernstige lewerbelemmering nie. Amlodipien moet met die laagste dosis begin word en stadig getitreer word by pasiënte met ernstige lewerbelemmering.

Pediatriese bevolking

AMLESSA moet nie by kinders en adolessente gebruik word nie, aangesien die doeltreffendheid en verdraagbaarheid van perindopril en amlodipien, in kombinasie, nie by kinders en adolessente vasgestel is nie.

4.3 Kontraindikasies

Gekoppel aan perindopril:

- Hipersensitiwiteit vir perindopril of enige hulpstowwe van **AMLESSA**.
- Geskiedenis van angioëdem geassosieer met vorige AOE inhibeerderbehandeling of angiotensien reseptorblokkers (ARB's): Hierdie pasiënte moet nooit weer hierdie medisyne gegee word nie (sien afdeling 4.4),
- Oorerflike of idiopatiese angioëdem (sien afdeling 4.4),
- Hipertrofiese obstruktiwe kardiomiopatie (HOKM) (sien afdeling 4.4),
- Ernstige nierbelemmering (kreatinienopruiming < 30 ml/min) sien afdelings 4.2 en 4.4.
- Bilaterale renale arteriestenose of stenose van die arterie na 'n enkele funksionerende nier (sien afdeling 4.4).
- Aortastenose (sien afdeling 4.4),
- Gelyktydige behandeling met kaliumsparende diuretika soos spironolaktoon, amiloried, triamtereen (sien afdeling 4.5),
- Porfirie,

Product Name: Amlessa 4/5, 4/10, 8/5, 8/10

Dosage Form: Uncoated tablets

API and Strength: Perindopril and amlodipine, 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg, 8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg

Dat of Approval: 22 November 2022

GOEDGEKEURDE PROFESSIONELE INLIGTING

- Gelyktydige gebruik van **AMLESSA** met litium kan lei tot toksiese bloedkonsentrasies van litium (sien afdeling 4.5),
- Gelyktydige gebruik van **AMLESSA** met aliskiren-bevattende produkte is teenaangedui (sien afdelings 4.5 en 5.1),
- Swangerskap en laktasie (sien afdelings 4.4 en 4.6),
- Gelyktydige gebruik met sakubitril/valsartan (sien afdelings 4.4 en 4.5),
- Buiteliggaamlike behandelings wat lei tot kontak van bloed met negatief gelaaide oppervlaktes (sien afdeling 4.5).

Gekoppel aan amlodipien:

- Hipersensitiwiteit vir amlodipien of vir dihidropiridienderivate,
- Ernstige hipotensie,
- Obstruksie van die uitvloeikanaal van die linkerventrikel (bv. hoëgraadse aortastenose),
- Skok, insluitend kardiogene skok,
- Hemodinamies onstabiele hartversaking na akute miokardiale infarksie.

Gekoppel aan AMLESSA

Alle kontraindikasies verwant aan elke mono-komponent, soos hierbo gelys, moet ook van toepassing wees op die vaste kombinasie van **AMLESSA**.

4.4 Spesiale waarskuwings en voorsorgmaatreëls vir gebruik

Verwant aan AMLESSA

Product Name: Amlessa 4/5, 4/10, 8/5, 8/10

Dosage Form: Uncoated tablets

API and Strength: Perindopril and amlodipine, 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg, 8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg

Dat of Approval: 22 November 2022

GOEDGEKEURDE PROFESSIONELE INLIGTING

Alle waarskuwings verwant aan elke mono-komponent soos hieronder gelys, moet ook van toepassing wees op die vaste kombinasie van **AMLESSA**.

Gekoppel aan perindopril

Indien 'n vrou swanger raak terwyl sy **AMLESSA** ontvang, moet die behandeling onmiddellik gestaak word en na 'n ander klas antihipertensiewe medisyne oorgeskakel word (sien afdeling 4.3 en 4.6).

Dubbele blokkade van die renien-angiotensien-aldosteroonstelsel (RAAS)

Daar is bewyse dat die gelyktydige gebruik van AOE inhibeerders, angiotensien II-reseptorblokkers of aliskiren-bevattende medisyne die risiko van hipotensie, hiperkalemie en verminderde nierfunksie (insluitend akute nierversaking) verhoog. Dubbele blokkade van RAAS deur die gekombineerde gebruik van AOE inhibeerders, angiotensien II-reseptorblokkers of aliskiren-bevattende medisyne is daarom teenaangedui (sien afdelings 4.5 en 5.1).

Hipersensitiwiteit/angioëdeem:

Angioëdeem van die gesig, ledemate, lippe, slymvliese, tong, glottis en/of larinks is aangemeld by pasiënte wat met AOE inhibeerders, insluitend perindopril, behandel is (sien afdeling 4.8). Dit kan enige tyd tydens behandeling voorkom. In sulke gevalle moet **AMLESSA** onmiddellik gestaak word en geskikte monitering moet ingestel word en voortgesit word totdat volledige opklaring van die simptome plaasgevind het. In daardie gevalle waar swelling tot die gesig en lippe beperk was, het die toestand oor die algemeen opgeklaar sonder behandeling, alhoewel antihistamiene nuttig was om simptome te verlig. Angioëdeem geassosieer met laringeale edeem kan dodelik wees. Waar

Product Name: Amlessa 4/5, 4/10, 8/5, 8/10

Dosage Form: Uncoated tablets

API and Strength: Perindopril and amlodipine, 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg, 8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg

Dat of Approval: 22 November 2022

GOEDGEKEURDE PROFESSIONELE INLIGTING

daar betrokkenheid van die tong, glottis of larinks is, wat waarskynlik lugwegobstruksie sal veroorsaak, moet noodbehandeling onmiddellik toegedien word. Dit kan die toediening van epinefrien (adrenalin) en/of die instandhouding van 'n pasiënt se lugweg insluit. Die pasiënt moet onder noukeurige mediese toesig wees totdat volledige en volgehoue opklaring van die simptome plaasgevind het.

Pasiënte met 'n geskiedenis van angioëdem wat nie met AOE inhibeerder behandeling verband hou nie, kan 'n verhoogde risiko vir angioëdem hê terwyl hulle 'n AOE inhibeerder ontvang (sien afdeling 4.3).

Intestinale angioëdem is selde aangemeld by pasiënte wat behandel is met AOE inhibeerders soos **AMLESSA**. Hierdie pasiënte het gepresenteer met abdominale pyn (met of sonder naarheid of braking); in sommige gevalle was daar geen vorige gesig-angioëdem nie en C-1-esterasevlakke was normaal. Die angioëdem is gediagnoseer deur prosedures insluitend abdominale CT-skandering, of ultraklank of by chirurgie en simptome het opgeklar nadat die AOE inhibeerder gestaak is. Intestinale angioëdem moet uitgesluit word in die differensiële diagnose van pasiënte op **AMLESSA** wat met abdominale pyn presenteer (sien afdeling 4.8).

Gelyktydige gebruik van mTOR-inhibeerders (bv. sirolimus, everolimus, temsirolimus):

Pasiënte wat gelyktydige mTOR inhibeerders (bv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) behandeling neem kan 'n verhoogde risiko hê vir angioëdem (bv. swelling van die lugweë of tong, met of sonder respiratoriese inkorting) (sien afdeling 4.5).

Anafilaktoïede reaksies tydens lae-digtheid lipoproteïene (LDL) aferese

Pasiënte wat perindopril ontvang, soos in **AMLESSA**, tydens lae-digtheid lipoproteïen (LDL) aferese

Product Name: Amlessa 4/5, 4/10, 8/5, 8/10

Dosage Form: Uncoated tablets

API and Strength: Perindopril and amlodipine, 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg, 8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg

Dat of Approval: 22 November 2022

GOEDGEKEURDE PROFESSIONELE INLIGTING

met dekstraansulfaat, het lewensgevaarlike anafilaktoïede reaksies ervaar. Hierdie reaksies is vermy deur AOE inhibeerder behandeling tydelik te weerhou voor elke aferese.

Anafilaktoïede reaksies tydens desensitisering:

Pasiënte wat AOE inhibeerders ontvang tydens desensitisering behandeling (bv. hymenoptera-gif) het anafilaktoïede reaksies ervaar. In dieselfde pasiënte is hierdie reaksies vermy wanneer die AOE inhibeerder tydelik weerhou is, maar dit het weer verskyn by onbedoelde heruitdaag.

Neutropenie/Agranulositose/Trombositopenie/Anemie:

Neutropenie/agranulositose, trombositopenie en anemie is aangemeld by pasiënte wat AOE inhibeerders ontvang. By pasiënte met normale nierfunksie en geen ander kompliserende faktore nie, kom neutropenie selde voor. **AMLESSA** moet met uiterste versigtigheid gebruik word by pasiënte met kollageen vaskulêre siekte, immuunonderdrukkende behandeling, behandeling met allopurinol of prokaïenamied, of 'n kombinasie van hierdie kompliserende faktore, veral indien daar voorafbestaande belemmerde nierfunksie is. Sommige van hierdie pasiënte het ernstige infeksies ontwikkel, wat in enkele gevalle nie op intensiewe antibiotika behandeling gereageer het nie. Indien perindopril by sulke pasiënte gebruik word, word periodieke monitering van witbloedseltellings aangeraai en pasiënte moet opdrag gegee word om enige teken van infeksie (bv. seerkeel, koors) aan te meld.

Hipotensie:

AOE inhibeerders kan 'n daling in bloeddruk veroorsaak. Simptomatiesse hipotensie word selde by ongekompliseerde hipertensiewe pasiënte gesien en is meer geneig om voor te kom by pasiënte

Product Name: Amlessa 4/5, 4/10, 8/5, 8/10

Dosage Form: Uncoated tablets

API and Strength: Perindopril and amlodipine, 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg, 8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg

Dat of Approval: 22 November 2022

GOEDGEKEURDE PROFESSIONELE INLIGTING

wat volume-uitgeput is, bv deur diuretiese behandeling, dieët soutbeperking, dialise, diarree of braking, of wat ernstige renien-afhanklike hipertensie het (sien afdelings 4.5 en 4.8). By pasiënte met 'n hoë risiko van simptomatiese hipotensie, moet bloeddruk, nierfunksie en serumkalium noukeurig gemonitor word tydens behandeling met **AMLESSA**. Soortgelyke oorwegings geld vir pasiënte met isgemiese hart- of serebrovaskulêre siekte by wie 'n oormatige daling in bloeddruk kan lei tot 'n miokardiale infarksie of serebrovaskulêre ongeluk. Indien hipotensie voorkom, moet die pasiënt in die rugliggende posisie geplaas word en, indien nodig, moet 'n intraveneuse infusie van natriumchloried 9 mg/ml (0,9 %) oplossing ontvang. 'n Verbygaande hipotensiewe reaksie is nie 'n kontraindikasie vir verdere dosisse nie, wat gewoonlik sonder moeite gegee kan word sodra die bloeddruk na volume-uitbreiding toegeneem het.

Aorta- en mitraalklepstenose / hipertrofiese kardiomiopatie:

AMLESSA moet met omsigtigheid aan pasiënte met mitrale klepstenose gegee word. **AMLESSA** is teenaangedui by pasiënte met obstruksie in die uitvloeï van die linkerventrikel soos aortastenose of hipertrofiese kardiomiopatie (sien afdeling 4.3).

Nierbelemmering

In gevalle van nierbelemmering (kreatinienopruiming < 60 ml/min) word 'n individuele dosistitrasie met die mono-komponente aanbeveel (sien afdeling 4.2). **AMLESSA** is teenaangedui by pasiënte met ernstige nierbelemmering (kreatinienopruiming < 30 ml/min). Roetine monitering van kalium en kreatinien is deel van normale mediese praktyk vir pasiënte met nierbelemmering (sien afdeling 4.8). **AMLESSA** is teenaangedui by sommige pasiënte met bilaterale renale arteriestenose of stenose van die arterie na 'n alleen nier as gevolg van 'n verhoogde risiko van nierbelemmering. By

Product Name: Amlessa 4/5, 4/10, 8/5, 8/10

Dosage Form: Uncoated tablets

API and Strength: Perindopril and amlodipine, 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg, 8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg

Dat of Approval: 22 November 2022

GOEDGEKEURDE PROFESSIONELE INLIGTING

pasiënte wat met **AMLESSA** behandel word, kan toenames in bloedureum en serumkreatinien voorkom. Dit is gewoonlik omkeerbaar met staking van behandeling. Dit is veral waarskynlik by pasiënte met nierbelemmering. Indien renovaskulêre hipertensie ook teenwoordig is, is daar 'n verhoogde risiko van ernstige hipotensie en nierbelemmering. Sommige hipertensiewe pasiënte met geen duidelike voorafbestaande renale vaskulêre siekte nie het verhogings in bloedureum en serumkreatinien ontwikkel, gewoonlik gering en verbygaande, veral wanneer perindopril saam met 'n diuretikum gegee is. Dit is meer geneig om voor te kom by pasiënte met voorafbestaande nierbelemmering.

Lewerversaking:

AOE inhibeerders is geassosieer met 'n sindroom wat begin met cholestatische geelsug en vorder tot fulminante hepatiese nekrose en (soms) dood. Die meganisme van hierdie sindroom word nie verstaan nie. Pasiënte wat **AMLESSA** ontvang en wat geelsug of merkbare verhogings van lewerensieme ontwikkel moet die **AMLESSA** staak en toepaslike mediese opvolg ontvang (sien afdeling 4.8).

Ras:

AOE inhibeerders veroorsaak 'n hoër koers van angioëdem by swart pasiënte as by nie-swart pasiënte. **AMLESSA** kan minder doeltreffend wees in die verlaging van bloeddruk in swart mense as in nie-swart mense, moontlik as gevolg van 'n hoër voorkoms van lae-renien toestande in die swart hipertensiewe bevolking.

Hoes:

Product Name: Amlessa 4/5, 4/10, 8/5, 8/10

Dosage Form: Uncoated tablets

API and Strength: Perindopril and amlodipine, 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg, 8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg

Dat of Approval: 22 November 2022

GOEDGEKEURDE PROFESSIONELE INLIGTING

Hoes is algemeen aangemeld met die gebruik van AOE inhibeerders. Kenmerkend is die hoes nie-produktief, aanhoudend en verdwyn na staking van behandeling. **AMLESSA**-geïnduseerde hoes moet as deel van die differensiële diagnose van hoes oorweeg word.

Chirurgie/narkose:

By pasiënte wat groot operasies ondergaan of tydens narkose met middels wat hipotensie veroorsaak, kan **AMLESSA** die angiotensien II vorming blokkeer sekondêr tot kompenserende renienvrystelling. Die behandeling moet een dag voor die operasie gestaak word. Indien hipotensie voorkom en beskou word as te wyte aan hierdie meganisme, kan dit deur volume-uitbreiding reggestel word.

Hiperkalemie:

Verhogings in serumkalium is waargeneem by sommige pasiënte wat met **AMLESSA** behandel is. Risikofaktore vir die ontwikkeling van hiperkalemie sluit in dié met nierontoereikenheid, verergering van nierfunksie, ouderdom (> 70 jaar), diabetes mellitus, inter-stroom gebeurtenisse, veral dehidrasie, akute kardiaale dekompensasie, metaboliese asidose, en gelyktydige gebruik van kaliumsparende diuretika (bv. spironolaktoon, eplerenoon, triamteren of amiloried), kaliumaanvullings of kaliumbevattende soutvervangers; of daardie pasiënte wat ander medisyne neem geassosieer met verhogings in serumkalium (bv. heparien). Die gebruik van kaliumaanvullings, kaliumsparende diuretika, of kaliumbevattende soutvervangers, veral by pasiënte met belemmerde nierfunksie, kan lei tot 'n beduidende toename in serumkalium. Hiperkalemie kan ernstige, soms noodlottige disritmieë veroorsaak (sien afdeling 4.3 en 4.5).

Product Name: Amlessa 4/5, 4/10, 8/5, 8/10

Dosage Form: Uncoated tablets

API and Strength: Perindopril and amlodipine, 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg, 8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg

Dat of Approval: 22 November 2022

GOEDGEKEURDE PROFESSIONELE INLIGTING

Diabetiese pasiënte:

By diabetiese pasiënte wat met orale antidiabetiese medisyne of insulien behandel word, moet glukemiese beheer noukeurig gemonitor word gedurende die eerste maand van behandeling met 'n AOE inhibeerder (sien afdeling 4.5).

Gekoppel aan amlodipien:

Die veiligheid en doeltreffendheid van amlodipien in hipertensiewe krisis is nie vasgestel nie.

Gebruik by pasiënte met hartversaking:

Pasiënte met hartversaking moet met omsigtigheid behandel word. In 'n langtermyn, plasebo-beheerde studie in pasiënte met ernstige hartversaking (NYHA klas III en IV) was die aangemelde voorkoms van pulmonale edeem hoër in die amlodipien-behandelde groep as in die plasebo-groep (sien afdeling 5.1). Kalsiumkanaalblokkers, insluitend amlodipien, moet met omsigtigheid gebruik word by pasiënte met kongestiewe hartversaking, aangesien dit die risiko van toekomstige kardiovaskulêre gebeure en mortaliteit kan verhoog.

Lewerbelemmering:

Die halfleeftyd van amlodipien is verleng en AOK-waardes is hoër by pasiënte met belemmerde lewerfunksie; dosisaanbevelings is nie vasgestel nie. Individuele titrasie met die vrye kombinasie moet gedoen word voordat die pasiënt terug verander word na **AMLESSA** (vaste dosis kombinasie).

Bejaardes:

Applicant/HCR: LHC Pharmaceuticals (Pty) Ltd

Module 1.3.1

Product Name: Amlessa 4/5, 4/10, 8/5, 8/10

Dosage Form: Uncoated tablets

API and Strength: Perindopril and amlodipine, 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg, 8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg

Dat of Approval: 22 November 2022

GOEDGEKEURDE PROFESSIONELE INLIGTING

By bejaardes moet verhoging van die dosis versigtig plaasvind (sien afdelings 4.2 en 5.2).

Nierversaking:

Amlodipien kan by sulke pasiënte teen normale dosisse gebruik word. Veranderinge in amlodipien plasmakonsentrasies word nie gekorreleer met die graad van nierbelemmering nie. Amlodipien is nie dialiseerbaar nie.

Interaksies:

Die gelyktydige gebruik van **AMLESSA** met litium, kaliumsparende middels of kaliumaanvullings, of dantroleen is teenaangedui (sien afdeling 4.5).

4.5 Interaksie met ander medisinale produkte en ander vorme van interaksie

Gekoppel aan perindopril

Dubbele blokkasie van die RAAS met ARB's, AOE inhibeerders of aliskiren

Kliniese proefdata het getoon dat dubbele blokkade van die renien-angiotensien-aldosteronstelsel (RAAS) deur die gekombineerde gebruik van AOE inhibeerders, angiotensien II reseptorblokkers of aliskirenbevattende medisyne geassosieer word met 'n hoër frekwensie van nuwe-effekte soos hipotensie, hiperkalemie en verminderde nierfunksie (sien afdelings 4.3 en 4.4).

Gelyktydige gebruik word nie aanbeveel nie:

Kaliumsparende diuretika, kaliumaanvullings of kaliumbevattende soutvervangers:

Alhoewel serumkalium binne die normale perke bly, kan hiperkalemie voorkom by sommige pasiënte wat **AMLESSA** gebruik. AOE inhibeerders attenuer diuretika-geïnduseerde kaliumverlies.

Product Name: Amlessa 4/5, 4/10, 8/5, 8/10

Dosage Form: Uncoated tablets

API and Strength: Perindopril and amlodipine, 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg, 8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg

Dat of Approval: 22 November 2022

GOEDGEKEURDE PROFESSIONELE INLIGTING

Kaliumsparende diuretika bv. spironolaktoon, triamtereen of amiloried, kaliumaanvullings of kaliumbevattende soutvervangers kan lei tot beduidende toenames in serumkalium en word dus nie aanbeveel nie (sien afdeling 4.3 en 4.4). Indien die gelyktydige gebruik as gevolg van gedokumenteerde hipokalemie aangedui word, moet dit versigtig en met gereelde monitering van kalium gebruik word.

Litium

Omkeerbare toenames in serumlitiumkonsentrasies en toksisiteit (ernstige neurotoksisiteit) is aangemeld tydens gelyktydige gebruik van AOE inhibeerders. Die kombinasie van **AMLESSA** met litium is teenaangedui (sien afdeling 4.3).

Estramustien

Risiko van verhoogde nadelige effekte soos angioëdem.

Nie-steroïed antiïntlammatoriese medisinale produkte (NSAIDs) insluitend aspirien \geq 3 g/dag:

Wanneer AOE inhibeerders gelyktydig met nie-steroïed antiïntlammatoriese middels toegedien word (d.i. asetiëlsaliëlsuur by antiïntlammatoriese dosisregimes, COX-2 inhibeerders en nie-selektiewe NSAIDs), kan attenuering van die antihipertensiewe effek voorkom. Gelyktydige gebruik van **AMLESSA** en NSAIDs kan lei tot 'n verhoogde risiko van verswakking van nierfunksie, insluitend moontlike akute nierversaking, en 'n toename in serumkalium, veral by pasiënte met voorafbestaande swak nierfunksie. Die kombinasie moet met omsigtigheid toegedien word, veral by bejaardes. Pasiënte moet voldoende gehidreer word, en dit moet oorweeg word om nierfunksie te monitor na aanvang van gelyktydige behandeling, en periodiek daarna.

Product Name: Amlessa 4/5, 4/10, 8/5, 8/10

Dosage Form: Uncoated tablets

API and Strength: Perindopril and amlodipine, 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg, 8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg

Dat of Approval: 22 November 2022

GOEDGEKEURDE PROFESSIONELE INLIGTING

Antidiabetiese medisyne (insulienne, orale hipoglukemiese sulfonamiede):

Die gebruik van AOE inhibeerders kan die hipoglukemiese effek verhoog by diabetese wat behandeling met insulien of met hipoglukemiese sulfonamiede ontvang.

Nie-kaliumsparende diuretika:

Pasiënte op diuretika, en veral diegene wat volume en/of sout uitgeput is, kan oormatige verlaging in bloeddruk ervaar na aanvang van behandeling met 'n AOE inhibeerder. Die moontlikheid van hipotensiewe effekte kan verminder word deur die staking van die diuretikum, deur die volume of soutinname te verhoog voordat behandeling met lae en progressiewe dosisse perindopril begin word.

In arteriële hipertensie, wanneer voorafgaande diuretika-behandeling sout-/volume-uitputting kan veroorsaak het, moet die diuretikum óf gestaak word voordat die AOE inhibeerder begin word, in welke geval 'n nie-kaliumsparende diuretikum daarna heringestel kan word óf die AOE inhibeerder moet begin word met 'n lae dosis en progressief verhoog word.

mTOR inhibeerders (bv. sirolimus, everolimus, temsirolimus):

Pasiënt wat gelyktydige mTOR inhibeerder behandeling neem, kan 'n verhoogde risiko vir angioëdem hê (sien afdeling 4.3 en 4.4).

By diuretika behandelde kongestiewe hartversaking, die AOE inhibeerder moet teen 'n baie lae dosis begin word, moontlik na die vermindering van die dosis van die geassosieerde nie-

Product Name: Amlessa 4/5, 4/10, 8/5, 8/10

Dosage Form: Uncoated tablets

API and Strength: Perindopril and amlodipine, 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg, 8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg

Dat of Approval: 22 November 2022

GOEDGEKEURDE PROFESSIONELE INLIGTING

kaliumsparende diuretikum. In alle gevalle moet nierfunksie (kreatinienvlakke) gedurende die eerste paar weke van AOE inhibeerder behandeling gemonitor word.

Gelyktydige gebruik wat in ag geneem moet word:

Gliptiene (bv. linagliptien, saksagliptien, sitagliptien, vildagliptien):

Verhoogde risiko van angioëdem, as gevolg van dipeptidiel peptidase IV (DPP-IV) verminderde aktiwiteit deur die gliptien, by pasiënte wat saam met 'n AOE inhibeerder behandel word.

Diuretika

Pasiënte op diuretika en veral diegene wat volume en/of sout uitgeput is, kan oormatige verlaging in bloeddruk ervaar na aanvang van behandeling met **AMLESSA**. Die moontlikheid van hipotensiewe effekte kan verminder word deur die staking van die diuretikum, deur die volume of soutiname te verhoog voordat behandeling met lae en progressiewe dosisse **AMLESSA** begin word.

Simpatomimetika:

Simpatomimetika kan die antihipertensiewe effekte van AOE inhibeerders verminder.

Goud:

Nitritoëde reaksies (simptome sluit in gesigblosing, naarheid, braking en hipotensie) is aangemeld by pasiënte op behandeling met inspuitbare goud (natriumourotiomalaat) en gelyktydige AOE inhibeerder behandeling insluitend perindopril.

Gekoppel aan amlodipien

Product Name: Amlessa 4/5, 4/10, 8/5, 8/10

Dosage Form: Uncoated tablets

API and Strength: Perindopril and amlodipine, 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg, 8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg

Dat of Approval: 22 November 2022

GOEDGEKEURDE PROFESSIONELE INLIGTING

Gelyktydige gebruik word nie aanbeveel nie:

Dantroleen (infusie): By diere word dodelike ventrikulêre fibrillasie en kardiovaskulêre ineenstorting waargeneem in verband met hiperkalemie na toediening van verapamil en intraveneuse dantroleen. Weens die risiko van hiperkalemie, word dit aanbeveel dat die gelyktydige toediening van kalsiumkanaalblokkers soos amlodipien vermy word by pasiënte wat vatbaar is vir kwaadaardige hipertermie en in die hantering van kwaadaardige hipertermie.

Gekombineerde gebruik wat spesiale sorg vereis:

CYP3A4 induseerders

Daar is geen data beskikbaar oor die effek van CYP3A4 induseerders op amlodipien nie. Die gelyktydige gebruik van CYP3A4 induseerders (bv. rifampisien, St John se kruid (*hypericum perforatum*)) kan 'n laer plasmakonsentrasie van amlodipien gee. **AMLESSA** moet met omsigtigheid saam met CYP3A4 induseerders gebruik word.

CYP3A4 inhibeerders

Gelyktydige gebruik van amlodipien met sterk of matige CYP3A4 inhibeerders (protease inhibeerders, asool-antifungus middels, makroliede soos eritromisien of klaritromisien, verapamil of diltiasem) kan die plasmakonsentrasie van amlodipien aansienlik verhoog. Die kliniese translasië van hierdie PK variasies kan meer uitgesproke wees by bejaardes. Kliniese monitering en dosisaanpassing kan dus nodig wees.

Takrolimus

Product Name: Amlessa 4/5, 4/10, 8/5, 8/10

Dosage Form: Uncoated tablets

API and Strength: Perindopril and amlodipine, 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg, 8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg

Dat of Approval: 22 November 2022

GOEDGEKEURDE PROFESSIONELE INLIGTING

Daar is 'n risiko van verhoogde takrolimus bloedvlakke wanneer dit saam met amlodipien toegedien word. Om takrolimus toksisiteit te vermy, vereis toediening van amlodipien aan 'n pasiënt wat met takrolimus behandel word, monitering van takrolimus-bloedvlakke en dosisaanpassing van takrolimus wanneer toepaslik.

Siklosporien

Geen geneesmiddelinteraksie studies is uitgevoer met siklosporien en amlodipien in gesonde vrywilligers of ander populasies nie, met die uitsondering van nieroorplantingspasiënte, waar veranderlike toenames van trogkonsentrasies van siklosporien waargeneem is. Oorweging moet gegee word aan monitering van siklosporienvlakke by pasiënte wat nieroorplanting ondergaan het en wat met amlodipien behandel word, en siklosporien dosisverlagings moet gedoen word soos nodig.

Simvastatien

Gelyktydige toediening van veelvuldige dosisse van 10 mg amlodipien met 80 mg simvastatien het gelei tot 'n 77 % toename in blootstelling aan simvastatien in vergelyking met simvastatien alleen. Beperk die dosis simvastatien by pasiënte op amlodipien tot 20 mg daaglik.

Gelyktydige gebruik moet in ag geneem word

Die bloeddrukverlagende effekte van amlodipien dra by tot die bloeddrukverlagende effekte van ander medisinale produkte met antihipertensiewe eienskappe.

Ander gelyktydige gebruik:

Product Name: Amlessa 4/5, 4/10, 8/5, 8/10

Dosage Form: Uncoated tablets

API and Strength: Perindopril and amlodipine, 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg, 8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg

Dat of Approval: 22 November 2022

GOEDGEKEURDE PROFESSIONELE INLIGTING

In kliniese interaksiestudies het amlodipien nie die farmakokinetika van atorvastatien, digoksien, warfarin beïnvloed nie. Toediening van **AMLESSA** saam met pomelo of pomelosap word nie aanbeveel nie aangesien biobeskikbaarheid by sommige pasiënte verhoog kan word, wat lei tot verhoogde bloeddrukverlagende effekte.

Verwant aan AMLESSA:

Al die bogenoemde en daarby:

Gelyktydige gebruik wat spesiale sorg vereis:

Baklofen:

Potensiëring van antihipertensiewe effek. Verhoogde antihipertensiewe effek. Monitor bloeddruk en pas die antihipertensiewe dosis aan indien nodig.

Gelyktydige gebruik wat in ag geneem moet word:

Antihipertensiewe medisyne (soos betablokkers) en vasodilators:

Gelyktydige gebruik van hierdie **medisyne** kan die hipotensiewe effekte van **AMLESSA** verhoog. Gelyktydige gebruik met nitrogliserien en ander nitrate of ander vasodilators kan bloeddruk verder verlaag en moet daarom met omsigtigheid oorweeg word.

Kortikosteroïede, tetrakosaktied:

Vermindering in antihipertensiewe effek (sout- en waterretensie as gevolg van kortikosteroïede).

Alfa-blokkers (prasosien, alfusosien, doksasosien, tamsulosin, terasosien):

Verhoogde antihipertensiewe effek en verhoogde risiko van ortostatiese hipotensie.

Product Name: Amlessa 4/5, 4/10, 8/5, 8/10

Dosage Form: Uncoated tablets

API and Strength: Perindopril and amlodipine, 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg, 8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg

Dat of Approval: 22 November 2022

GOEDGEKEURDE PROFESSIONELE INLIGTING

Amifostien:

Kan die antihipertensiewe effek van amlodipien vervat in **AMLESSA** versterk.

Trisikliese antidepressante/antipsigotika/narkosemiddels:

Verhoogde antihipertensiewe effek en verhoogde risiko van ortostatiese hipotensie.

4.6 Fertiliteit, swangerskap en laktasie

Die gebruik van **AMLESSA** is teenaangedui tydens swangerskap. Swanger vroue moet ingelig word oor die potensiële gevare vir die fetus en moet nie **AMLESSA** tydens swangerskap neem nie (*sien afdeling 4.3*). Pasiënte wat swangerskap beplan, moet verander word na alternatiewe antihipertensiewe behandelings wat 'n gevestigde veiligheidsprofiel het vir gebruik tydens swangerskap. Wanneer swangerskap gediagnoseer word, moet behandeling met **AMLESSA** onmiddellik gestaak word, en, indien toepaslik, moet alternatiewe behandeling begin word. Daar is aangemeld dat fetale blootstelling aan AOE inhibeerders gedurende die eerste trimester van swangerskap geassosieer word met 'n verhoogde risiko van misvormings van die kardiovaskulêre (atriale en/ventrikulêre septumdefek, pulmoniese stenose, patent ductus arteriosus) en sentrale senuweestelsel (mikrokefalie spina bifida)) en van niermisvormings.

AMLESSA gaan deur die plasenta en kan vermoed word om versteuring in fetale bloeddruk reguleringsmeganismes te veroorsaak.

Oligohidramnios sowel as hipotensie, oligurie en anurie by pasgeborenes is aangemeld na toediening van **AMLESSA** gedurende die tweede en derde trimester. Gevalle van gebrekkige

Product Name: Amlessa 4/5, 4/10, 8/5, 8/10

Dosage Form: Uncoated tablets

API and Strength: Perindopril and amlodipine, 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg, 8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg

Dat of Approval: 22 November 2022

GOEDGEKEURDE PROFESSIONELE INLIGTING

skedelbeenvorming is waargeneem. Prematuriteit en lae geboortemassa kan voorkom (sien afdeling 4.3)

Verwant aan amlodipien komponent

Die veiligheid van amlodipien in menslike swangerskap is nie vasgestel nie. In dierestudies is voortplantingstoksisiteit by hoë dosisse waargeneem. Gebruik tydens swangerskap word nie aanbeveel nie.

Laktasie

Verwant aan Perindopril komponent

Aangesien geen inligting oor die gebruik van perindopril tydens laktasie beskikbaar is nie, is perindopril teenaangedui.

Verwant aan Amlodipien komponent

Amlodipien word in menslike melk uitgeskei. Die proporsie van die moederdosis wat deur die baba ontvang word is beraam met 'n interkwartielomvang van 3 – 7 %, met 'n maksimum van 15 %. Die effek van amlodipien op babas is onbekend. **AMLESSA** is teenaangedui by vroue wat hul babas borsvoed, sien afdeling 4.3.

Fertiliteit

Gekoppel aan perindopril

Daar was geen effek op reprodktiewe prestasie of fertiliteit nie.

Product Name: Amlessa 4/5, 4/10, 8/5, 8/10

Dosage Form: Uncoated tablets

API and Strength: Perindopril and amlodipine, 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg, 8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg

Dat of Approval: 22 November 2022

GOEDGEKEURDE PROFESSIONELE INLIGTING

Gekoppel aan amlodipien

Omkeerbare biochemiese veranderinge in die kop van spermatoosie is aangemeld by sommige pasiënte wat met kalsiumkanaalblokkers behandel is. Kliniese data is onvoldoende met betrekking tot die potensiële effek van amlodipien op fertiliteit.

4.7 Effekte op die vermoë om te bestuur en masjiene te gebruik

Geen studies oor die effekte van **AMLESSA** op die vermoë om te bestuur en masjiene te gebruik is uitgevoer nie. Amlodipien kan geringe of matige invloed hê op die vermoë om te bestuur en masjiene te gebruik. Indien pasiënte aan duiseligheid, hoofpyn, vermoeidheid, afmatting of naarheid ly, kan die vermoë om te reageer belemmer word. Versigtigheid word aanbeveel veral aan die begin van behandeling.

4.8 Ongewenste effekte

a) Opsomming van die veiligheidsprofiel

Die mees algemene aangemelde nadelige reaksies met perindopril en amlodipien afsonderlik gegee, is: edeem, slaperigheid, duiseligheid, hoofpyn (veral aan die begin van die behandeling), disgeusie, parestesie, gesiggestremdheid (insluitend diplopie), tinnitus, vertigo, hartkloppings, bloeding, hipotensie (en effekte verwant aan hipotensie), dispnee, hoes, abdominale pyn, naarheid, braking, dispepsie, verandering van stoelgang, diarree, hardlywigheid, pruritus, uitslag, eksanteem, gewrigsswelling (enkelswelling), spierspasmas, vermoeidheid, astenie.

b) Getabelleerde opsomming van nadelige reaksies

Product Name: Amlessa 4/5, 4/10, 8/5, 8/10

Dosage Form: Uncoated tablets

API and Strength: Perindopril and amlodipine, 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg, 8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg

Dat of Approval: 22 November 2022

GOEDGEKEURDE PROFESSIONELE INLIGTING

Nadelige effekte wat tydens behandeling met amlodipien of perindopril waargeneem is, afsonderlik gegee en gerangskik volgens die MedDRA-klassifikasie volgens liggaamsisteem: Dikwels, Minder en nie bekend nie (kan nie uit die beskikbare data geskat word nie).

Tabel 1. Aangemeld met amlodipien/perindopril behandelingsregimen (*sien afdeling 5.1*):

MedDRA Sisteem orgaan klas	Frekwensie	
	Perindopril	Amlodipien
Nadelige Effekte		
Infeksies en infestasies		
Rinitis	Minder dikwels	Dikwels
Bloed- en limfstelselafwykings		
Eosinofilie	Dikwels	-
Leukopenie/neutropenie (<i>sien afdeling 4.4</i>)	Minder dikwels	Minder dikwels
Agranulositose of Pansitopenie (<i>sien afdeling 4.4</i>)	Minder dikwels	-
Hemolitiese anemie by pasiënte met 'n aangebore tekort aan G-6PDH (<i>sien afdeling 4.4</i>)	Minder dikwels	-
Trombositopenie (<i>sien afdeling 4.4</i>)	Minder dikwels	Minder dikwels
Immuunstelselafwykings		
Hipersensitiwiteit	Dikwels	Minder dikwels
Angioëdeem van gesig, ledemate, lippe, slymvliese, tong, glottis en/of larinks (<i>sien afdeling 4.4</i>)	Dikwels	Minder dikwels
Metabolisme en voedingsafwykings		
Hipoglukemie (<i>sien afdeling 4.4 en afdeling 4.5</i>).	Dikwels	-
Hiperkalemie, omkeerbaar by staking (<i>sien afdeling 4.4</i>)	Dikwels	-

Product Name: Amlessa 4/5, 4/10, 8/5, 8/10

Dosage Form: Uncoated tablets

API and Strength: Perindopril and amlodipine, 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg, 8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg

Dat of Approval: 22 November 2022

GOEDGEKEURDE PROFESSIONELE INLIGTING

Hiponatremie (<i>sien afdeling 4.4</i>)	Dikwels	-
Hiperglukemie	-	Minder dikwels
Psigiatryse afwykings		
Slaapversteurings	Dikwels	-
Slapeloosheid	-	Dikwels
Gemoedsveranderinge (insluitend angs)	Dikwels	Dikwels
Depressie	-	Dikwels
Senuweestelsel afwykings		
Slaperigheid (veral aan die begin van behandeling)	-	Dikwels
Duiseligheid (veral aan die begin van behandeling)	Dikwels	Dikwels
Hoofpyn (veral aan die begin van behandeling)	Dikwels	Dikwels
Disgeusie	Dikwels	Dikwels
Bewing	-	Dikwels
Hipoestesia	-	Dikwels
Parestesia	Dikwels	Dikwels
Lomerigheid	Dikwels	-
Sinkopee	Dikwels	Dikwels
Verwarrende toestand	Minder dikwels	Minder dikwels
Hipertonie	-	Minder dikwels
Perifere neuropatie	-	Minder dikwels
Serebrovaskulêre ongeluk moontlik sekondêr tot oormatige hipotensie by hoë risiko pasiënte (<i>sien afdeling 4.4</i>)	Minder dikwels	-
Ekstrapiramidale afwykings (ekstrapiramidale sindroom)	-	Onbekend
Oogafwykings		

Product Name: Amlessa 4/5, 4/10, 8/5, 8/10

Dosage Form: Uncoated tablets

API and Strength: Perindopril and amlodipine, 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg, 8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg

Dat of Approval: 22 November 2022

GOEDGEKEURDE PROFESSIONELE INLIGTING

Visuele aantasting	Dikwels	Dikwels
Diplopie	-	Dikwels
Oor- en labirintafwykings		
Tinnitus	Dikwels	Dikwels
Vertigo	-	Dikwels
Hartafwykings		
Hartkloppings	Dikwels	Dikwels
Tagikardie	Dikwels	-
Angina pectoris (<i>sien afdeling 4.4</i>)	Minder dikwels	-
Miokardiale infarksie moontlik sekondêr tot oormatige hipotensie by hoë risiko pasiënte (<i>sien afdeling 4.4</i>)	Minder dikwels	Minder dikwels
Disritmie insluitend bradikardie, ventrikulêre tagikardie, atriale fibrillasie	Minder dikwels	Dikwels
Vaskulêre afwykings		
Blosing	-	Dikwels
Hipotensie (en effekte verwant aan hipotensie) (<i>sien afdeling 4.4</i>)	Dikwels	Dikwels
Vaskulitis	Minder dikwels	Dikwels
Raynaud se verskynsel	Onbekend	-
Respiratoriese, torakale en mediastinale afwykings		
Dyspnee	Dikwels	Dikwels
Hoes (<i>sien afdeling 4.4</i>)	Dikwels	Dikwels
Brongospasma	Dikwels	-
Eosinofiele longontsteking	Minder dikwels	-

Product Name: Amlessa 4/5, 4/10, 8/5, 8/10

Dosage Form: Uncoated tablets

API and Strength: Perindopril and amlodipine, 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg, 8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg

Dat of Approval: 22 November 2022

GOEDGEKEURDE PROFESSIONELE INLIGTING

Gastroïntestinale afwykings		
Gingivale hiperplasie	-	Minder dikwels
Abdominale pyn	Dikwels	Dikwels
Naarheid	Dikwels	Dikwels
Braking	Dikwels	Dikwels
Dispepsie	Dikwels	Dikwels
Veranderinge van dermgewoontes	-	Dikwels
Droë mond	Dikwels	Dikwels
Diarree	Dikwels	Dikwels
Hardlywigheid	Dikwels	Dikwels
Pankreatitis	Minder dikwels	Dikwels
Gastritis	-	Minder dikwels
Hepato-galafwykings		
Hepatitis, geelsug (<i>sien afdeling 4.4</i>)	-	Minder dikwels
Hepatitis hetsy sitolitiese of cholestadiese (<i>sien afdeling 4.4</i>)	Minder dikwels	-
Hepatiese ensieme verhoog (meestal in ooreenstemming met cholestase)	-	Minder dikwels
Vel- en subkutane weefselafwykings		
Quincke se edeem	-	Minder dikwels
Erythema multiforme	Minder dikwels	Minder dikwels
Alopesie	-	Dikwels
Purpura	-	Dikwels
Velverkleuring	-	Dikwels
Hiperhidrose	Dikwels	Dikwels

Product Name: Amlessa 4/5, 4/10, 8/5, 8/10

Dosage Form: Uncoated tablets

API and Strength: Perindopril and amlodipine, 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg, 8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg

Dat of Approval: 22 November 2022

GOEDGEKEURDE PROFESSIONELE INLIGTING

Pruritus	Dikwels	Dikwels
Uitslag eksanteem	Dikwels	Dikwels
Urtikaria (<i>sien afdeling 4.4</i>)	Dikwels	Dikwels
Fotosensitiwiteitsreaksies	Dikwels	Minder dikwels
Pemfigoïed	Dikwels	-
Psoriase verergering	Minder dikwels	-
Stevens-Johnson sindroom	-	Minder dikwels
Toksiese epidermale nekrolise	-	Onbekend
Muskuloskeletale en bindweefselafwykings		
Gewrigswelling (enkelswelling)	-	Dikwels
Artralgie	Dikwels	Dikwels
Mialgie	Dikwels	Dikwels
Spierspasmas	Dikwels	Dikwels
Rugpyn	-	Dikwels
Spierkrampe	Dikwels	Dikwels
Nier- en urinêre afwykings		
Nierbelemmering	Dikwels	-
Nierversaking akueel	Minder dikwels	-
Mikturisie versteuring, pollakiurie, nokturie	-	Dikwels
Voortplantingstelsel en Borsversteurings		
Erektiele disfunksie	Dikwels	Dikwels
Ginekomastie	-	Dikwels
Algemene versteurings en toedieningsligging toestande		
Edeem	-	Dikwels

Product Name: Amlessa 4/5, 4/10, 8/5, 8/10

Dosage Form: Uncoated tablets

API and Strength: Perindopril and amlodipine, 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg, 8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg

Dat of Approval: 22 November 2022

GOEDGEKEURDE PROFESSIONELE INLIGTING

Perifere edeem	Dikwels	-
Vermoeidheid	-	Dikwels
Atipiese borspyn	Dikwels	Dikwels
Astenie	Dikwels	Dikwels
Pyn	-	Dikwels
Malaise	Dikwels	Dikwels
Pireksie	Dikwels	-
Ondersoeke		
Gewigstoename, gewigsverlies	-	Dikwels
Bloedureum toename	Dikwels	-
Bloedkreatinien toename	Dikwels	-
Bloedbilirubien toename	Skaars Minder dikwels	-
Hepatiese ensiem toename	Skaars Minder dikwels	-
Hemoglobien afname en hematokrit afname	Minder dikwels	-
Besering, Vergiftiging en Prosedurele Komplikasies		
Val	Dikwels	-

Aanmelding van vermoedelike nadelige reaksies

Aanmelding van vermoedelike nadelige reaksies na goedkeuring van die medisinale produk is belangrik. Dit laat voortgesette monitering van die voordeel/risiko-balans van die medisinale produk toe. Gesondheidsorgpersoneel word gevra om enige vermoedelike nadelige reaksies aan te meld

Product Name: Amlessa 4/5, 4/10, 8/5, 8/10

Dosage Form: Uncoated tablets

API and Strength: Perindopril and amlodipine, 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg, 8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg

Dat of Approval: 22 November 2022

GOEDGEKEURDE PROFESSIONELE INLIGTING

via die “6.04 Adverse Drug Reaction Reporting Form”, wat aanlyn gevind word onder SAHPRA se publikasies: <https://www.sahpra.org.za/Publications/Index/8>

4.9 Oordosering

Verwant aan perindopril komponent

Daar is geen inligting oor oordosis met **AMLESSA** by mense nie.

Vir amlodipien is ondervinding met opsetlike oordosis by mense beperk. Groot oordosis kan oormatige perifere vasodilatasie tot gevolg hê met daaropvolgende merkbare en waarskynlik langdurige sistemiese hipotensie. Enige hipotensie as gevolg van amlodipien oordosering vereis 'n monitering in kardiologiese intensiewe sorgeenheid. 'n Vasokonstriktor kan nuttig wees om vaskulêre tonus en bloeddruk te herstel, mits daar geen kontraindikasie vir die gebruik daarvan is nie. Intraveneuse kalsiumglukonaat kan voordelig wees om die effekte van kalsiumkanaalblokkade om te keer. By gesonde vrywilligers is getoon dat die gebruik van houtskool tot 2 uur na toediening van amlodipien 10 mg die absorpsietempo van amlodipien verminder.. Amlodipien is nie dialiseerbaar nie.

Vir perindopril is beperkte data beskikbaar vir oordosis by mense. Simptome wat geassosieer word met die oordosis van AOE inhibeerders kan hipotensie, sirkulatoriese skok, elektrolietversteurings, nierversaking, hiperventilasie, tagikardie, hartkloppings, bradikardie, duiseligheid, angs, en hoes insluit. Die aanbevole behandeling van oordosis is intraveneuse infusie van normale soutoplossing. Indien hipotensie voorkom, moet die pasiënt in die skokposisie geplaas word. Indien beskikbaar, kan behandeling met angiotensien II-infusie en/of intraveneuse katesjolamiene ook oorweeg word. Perindopril kan uit die sistemiese sirkulasie verwyder word deur hemodialise (sien afdeling 4.4).

Product Name: Amlessa 4/5, 4/10, 8/5, 8/10

Dosage Form: Uncoated tablets

API and Strength: Perindopril and amlodipine, 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg, 8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg

Dat of Approval: 22 November 2022

GOEDGEKEURDE PROFESSIONELE INLIGTING

Pasaangeërbehandling word aangedui vir behandelingsweerstandige bradikardie. Vitale tekens, serumelektroliete en kreatinienkonsentrasies moet deurlopend gemonitor word.

5. FARMAKOLOGIESE EIENSKAPPE

5.1 Farmakodinamiese eienskappe

A7.1.3 Ander hipotensiewes

Werkingsmeganisme

Perindopril

Perindopril is 'n inhibeerder van die ensiem wat angiotensien I omskakel in angiotensien II (angiotensien omskakelingsensiem - AOE). Die omskakelingsensiem of kinase, is 'n eksopeptidase wat omskakeling van angiotensien I in die vasokonstriktor angiotensien II moontlik maak, asook die afbraak van die vasodilator bradikinien in 'n onaktiewe heptapeptied veroorsaak. Inhibisie van AOE lei tot 'n vermindering van angiotensien II in die plasma, wat lei tot verhoogde plasma renienaktiwiteit (deur inhibisie van die negatiewe terugvoer van renienvrystelling) en verminderde afskeiding van aldosteron. Aangesien AOE bradikinien inaktiveer, lei inhibisie van AOE ook tot 'n verhoogde aktiwiteit van sirkulerende en plaaslike kallikreïen-kinienstelsel (en dus ook aktivering van die prostaglandienstelsel). Dit is moontlik dat hierdie meganisme bydra tot die bloeddrukverlagende werking van die AOE inhibeerders en gedeeltelik verantwoordelik is vir sekere van hul nuwe-effekte (bv. hoese).

Perindopril werk deur sy aktiewe metaboliet, perindopriilaat. Die ander metaboliete toon geen inhibisie van die AOE aktiwiteit *in vitro* nie.

Product Name: Amlessa 4/5, 4/10, 8/5, 8/10

Dosage Form: Uncoated tablets

API and Strength: Perindopril and amlodipine, 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg, 8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg

Dat of Approval: 22 November 2022

GOEDGEKEURDE PROFESSIONELE INLIGTING

Perindopril verminder perifere vaskulêre weerstand, wat lei tot bloeddrukverlaging. As gevolg hiervan neem perifere bloedvloei toe, met geen effek op harttempo nie.

Renale bloedvloei neem toe, terwyl die glomerulêre filtrasietyempo (GFT) gewoonlik onveranderd is.

Die antihipertensiewe aktiwiteit is maksimaal tussen 4 en 6 uur na 'n enkele dosis en word vir ten minste 24 uur volgehou: alhoewel die effekte ongeveer 75 – 100 % van die piekeffekte is.

By pasiënte wat reageer, word die maksimum antihipertensiewe effekte binne 'n maand bereik en duur voort sonder die voorkoms van tagifilakse. Staking van behandeling lei nie tot terugslag-effekte nie.

Amlodipien

Amlodipien is 'n dihidropiridien kalsiumkanaal antagonist, dit produseer sy effekte deur aan die α_1 -subeenheid van die L-tipe kalsiumkanale te bind en kalsiumvloei deur die kanaal te verminder.

Binding van amlodipien lei tot 'n merkbare afname in transmembraan kalsiumstroom wat langdurige verslapping van gladdespier en vermindering in kontraktiliteit in hartspier dwarsdeur die hart veroorsaak en afname in sinusnoduspaasangeërtempo en atrioventrikulêre nodusgeleidingsnelheid.

Amlodipien verminder miokardiale kontraktiele krag waardeur miokardiale suurstofbehoefte verminder, in arteriële gladdespier kalsiumkanaalblok verlaag arteriële en intraventrikulêre druk. Dit verminder koronêre vaskulêre weerstand wat lei tot 'n toename in koronêre bloedvloei. Vaskulêre gladdespier word ontspan teen laer konsentrasies as die wat nodig is vir prominente direkte effekte op die hart. Arteriële weerstand en bloeddruk word dus verlaag, kontraktiliteit en segmentele ventrikulêre funksie word verbeter en harttempo en kardiaal omsat word matig verhoog.

Product Name: Amlessa 4/5, 4/10, 8/5, 8/10

Dosage Form: Uncoated tablets

API and Strength: Perindopril and amlodipine, 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg, 8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg

Dat of Approval: 22 November 2022

GOEDGEKEURDE PROFESSIONELE INLIGTING

5.2 Farmakokinetiese eienskappe

Die tempo en mate van absorpsie van perindopril en amlodipien vanaf **AMLESSA** verskil nie onderskeidelik beduidend van die tempo en mate van absorpsie van perindopril en amlodipien vanaf individuele tabletformulerings nie.

Farmakokinetika van AMLESSA

Farmakokinetika van Perindopril

Absorpsie

Na orale toediening is die absorpsie van perindopril vinnig en die piekkonsentrasie word binne 1 uur bereik. Die plasmahalfleeftyd van perindopril is gelyk aan 1 uur.

Perindopril is 'n voorloper middel. Sewe-en-twintig persent van die toegediende dosis perindopril bereik die bloedstroom as die aktiewe metaboliet perindoprilaat. Benewens aktiewe perindoprilaat, lewer perindopril vyf metaboliete, almal onaktief. Die piek plasmakonsentrasie van perindoprilaat word binne 3 tot 4 uur bereik.

Aangesien inname van voedsel die omskakeling na perindoprilaat verminder, dus biobeskikbaarheid, moet perindopril arginien oraal in 'n enkele daaglikse dosis in die oggend voor 'n maaltyd toegedien word.

'n Lineêre verband is getoon tussen die dosis perindopril en die plasmablootstelling daarvan.

Verspreiding

Product Name: Amlessa 4/5, 4/10, 8/5, 8/10

Dosage Form: Uncoated tablets

API and Strength: Perindopril and amlodipine, 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg, 8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg

Dat of Approval: 22 November 2022

GOEDGEKEURDE PROFESSIONELE INLIGTING

Die verspreidingsvolume is ongeveer 0,2 l/kg vir ongebonde perindopriilaat. Proteïenbinding van perindopriilaat aan plasmaproteïene is 20 %, hoofsaaklik aan angiotensien omskakelingsensiem, maar is konsentrasie-afhanklik.

Eliminasie

Perindopriilaat word in die urine uitgeskei en die terminale halfleeftyd van die ongebonde fraksie is ongeveer 17 uur, wat lei tot stabiele toestand binne 4 dae.

Bejaardes, Hartversaking, Nierversaking

Eliminasie van perindopriilaat is verminder by bejaardes, en ook by pasiënte met hart- of nierversaking (sien afdeling 4.2). Dialise-opruiming van perindopriilaat is gelyk aan 70 ml/min.

Lewerbelemmering

Perindopril kinetika is gewysig by pasiënte met sirrose: leweropruiming van die ouermolekule is met die helfte verminder. Die hoeveelheid gevormde perindopriilaat is egter nie verminder nie en daarom is geen dosisaanpassing nodig nie (sien afdelings 4.2 en 4.4).

Farmakokinetika van Amlodipien

Na orale toediening van terapeutiese dosisse word amlodipien goed geabsorbeer met piek bloedvlakke tussen 6-12 uur na dosis. Absolute biobeskikbaarheid is beraam om tussen 64 en 80 % te wees. Die verspreidingsvolume is ongeveer 21 l/kg. *In vitro* studies het getoon dat ongeveer 97,5 % van sirkulerende amlodipien is aan plasmaproteïene gebind. Die biobeskikbaarheid van amlodipien word nie deur voedselinname beïnvloed nie.

Applicant/HCR: LHC Pharmaceuticals (Pty) Ltd

Module 1.3.1

Product Name: Amlessa 4/5, 4/10, 8/5, 8/10

Dosage Form: Uncoated tablets

API and Strength: Perindopril and amlodipine, 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg, 8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg

Dat of Approval: 22 November 2022

GOEDGEKEURDE PROFESSIONELE INLIGTING

Die terminale plasma-eliminasiëhalfleeftyd is ongeveer 35-50 uur en stem ooreen met een daglikse dosis. Amlodipien word omvattend deur die lewer gemetaboliseer tot onaktiewe metaboliete met 10 % van die ouerverbinding en 60 % van metaboliete wat in die urine uitgeskei word.

Gebruik by bejaardes

Die tyd om piek plasmakonsentrasies van amlodipien te bereik is soortgelyk in bejaarde en jonger proefpersone. Amlodipienopruiming is geneig om af te neem met gevolglike verhogings in die AOK (ongeveer met 40 – 60 %) en eliminasië-halfleeftyd by bejaarde pasiënte.

Gebruik by pasiënte met belemmerde lewerfunksie

Baie beperkte kliniese data is beskikbaar rakende amlodipien toediening by pasiënte met lewerbelemmering. Pasiënte met lewerontoeireiktheid het verminderde opruiming van amlodipien wat 'n langer halfleeftyd en 'n toename in AOK van ongeveer 40-60 % tot gevolg het.

5.3 Prekliniese veiligheidsdata

NVT

6. FARMASEUTIESE BESONDERHEDE

6.1 Lys van hulpstowwe

Sellulose, mikrokristallyn

Magnesiumstearaat

Applicant/HCR: LHC Pharmaceuticals (Pty) Ltd

Module 1.3.1

Product Name: Amlessa 4/5, 4/10, 8/5, 8/10

Dosage Form: Uncoated tablets

API and Strength: Perindopril and amlodipine, 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg, 8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg

Dat of Approval: 22 November 2022

GOEDGEKEURDE PROFESSIONELE INLIGTING

Silika, kolloïdale anhidries

Natriumwaterstofkarbonaat

Natriumstyselglikolaat

Stysel, voorgelatiniseerd

6.2 Onverenigbaarheid

Nie van toepassing nie.

6.3 Rakleef tyd

3 jaar.

Bewaar by of onder 25 °C.

6.4 Spesiale voorsorgmaatreëls vir berging

Bewaar in die oorspronklike verpakking om teen vog en lig te beskerm.

6.5 Aard en inhoud van houer

Stolpstrookverpakking (OPA/Aluminium/PVC/Alu-foelie) in 'n kartonboks.

28, 30, 50, 60, 90 en 100 tablette, in 'n kartonboks.

Nie alle pakgroottes word dalk bemark nie.

6.6 Spesiale voorsorgmaatreëls vir wegdoening

Geen spesiale vereistes nie.

Applicant/HCR: LHC Pharmaceuticals (Pty) Ltd

Module 1.3.1

Product Name: Amlessa 4/5, 4/10, 8/5, 8/10

Dosage Form: Uncoated tablets

API and Strength: Perindopril and amlodipine, 4 mg/5 mg, 4 mg/10 mg, 8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg

Dat of Approval: 22 November 2022

GOEDGEKEURDE PROFESSIONELE INLIGTING

7. HOUER VAN SERTIFIKAAT VAN REGISTRASIE

LHC Pharmaceuticals (Edms.) Bpk.

553 Willow Park Manor

Ghaapstraat 33

Pretoria, Suid-Afrika

8. REGISTRASIENOMMER(S)

AMLESSA 4 mg/5 mg – 54/7.1/0757

AMLESSA 4 mg/10 mg – 54/7.1/0758

AMLESSA 8 mg/5 mg – 54/7.1/0759

AMLESSA 8 mg/10 mg – 54/7.1/0760

9. DATUM VAN EERSTE MAGTIGING/HERNUWING VAN DIE MAGTIGING

22 November 2022

10. DATUM VAN HERSIENING VAN DIE TEKS