

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

COVERSYL PLUS arg 10mg/2,5mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een filmomhulde tablet bevat 6,79 mg perindopril, overeenkomend met 10 mg perindopril arginine en 2,5 mg indapamide.

Hulpstof: lactosemonohydraat

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte, ronde, filmomhulde tablet.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

COVERSYL PLUS arg 10mg/2,5mg is geïndiceerd voor de behandeling van essentiële hypertensie, bij patiënten die al onder behandeling zijn met perindopril en indapamide gelijktijdig gegeven in dezelfde dosering.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Orale toediening

Eén COVERSYL PLUS arg 10mg/2,5mg tablet per dag als enkelvoudige dosis, bij voorkeur 's morgens en voor een maaltijd in te nemen.

Ouderen (zie rubriek 4.4)

Bij ouderen moet het plasma creatinine aangepast worden aan leeftijd, gewicht en geslacht. Oudere patiënten kunnen behandeld worden als de nierfunctie normaal is en nadat de bloeddrukrespons gecontroleerd is.

Patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4)

Bij een ernstige en matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring lager dan 60 ml/min) is de behandeling gecontraïndiceerd. De gebruikelijke medische follow-up moet regelmatige controle van creatinine en kalium omvatten.

Patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2)

Bij een ernstige leverfunctiestoornis is de behandeling gecontraïndiceerd.

Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing vereist.

Kinderen en jongeren

COVERSYL PLUS arg 10mg/2,5mg mag niet bij kinderen en jongeren worden gebruikt, aangezien de werkzaamheid en tolerantie van perindopril bij kinderen en jongeren, alleen of in combinatietherapie niet zijn vastgesteld.

4.3 Contra-indicaties

Met betrekking tot perindopril:

- Overgevoeligheid voor perindopril of andere ACE-remmers
- Een voorgeschiedenis van angio-oedeem (Quincke-oedeem) na eerdere behandeling met een ACE-remmer
- Erfelijk/idiopatisch angio-oedeem
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6).
- Het gelijktijdig gebruik van COVERSYL PLUS arg 10mg/2,5mg met aliskiren-bevattende geneesmiddelen bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

In verband met indapamide:

- Overgevoeligheid voor indapamide of andere sulfonamiden
- Hepatische encefalopathie
- Ernstige leverfunctiestoornis
- Hypokaliëmie
- In het algemeen wordt het gebruik van dit geneesmiddel ontraden in combinatie met niet-anti-aritmica die Torsades de pointes kunnen veroorzaken (zie rubriek 4.5)
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

Met betrekking tot COVERSYL PLUS arg 10mg/2,5mg :

- Overgevoeligheid voor een van de hulpstoffen
- Ernstige en matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring lager dan 60 ml/min)

Omdat er onvoldoende therapeutische ervaring is dient COVERSYL PLUS arg 10mg/2,5mg niet gebruikt te worden bij:

- Dialysepatiënten
- Patiënten met onbehandeld gedecompenseerd hartfalen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere waarschuwingen

Vaak voorkomend bij perindopril en indapamide

Lithium

De combinatie van lithium met de combinatie van perindopril en indapamide wordt gewoonlijk niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Met betrekking tot perindopril:

Neutropenie/agranulocytose:

Neutropenia/agranulocytose, trombocytopenie en anemie zijn gemeld bij patiënten die ACE-remmers ingenomen hadden. Bij patiënten met een normale nierfunctie en geen andere gecompliceerde factoren, komt neutropenia zelden voor. Perindopril moet met uiterste voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een collageen vasculaire ziekte, immunosuppressieve behandeling, behandeling met allopurinol of procainamide, of een combinatie van deze gecompliceerde factoren, met name als er sprake is van een reeds bestaande verminderde nierfunctie. Bij sommige van deze patiënten ontwikkelden zich ernstige infecties bij welke in enkele gevallen een intensieve antibiotica behandeling niet aansloeg. Als perindopril bij dergelijke patiënten gebruikt is, wordt geadviseerd om periodiek de hoeveelheid witte bloedlichaampjes te controleren en patiënten moet opgedragen worden om enig teken van infectie (bijv. zere keel, koorts) te melden.

Hypersensitiviteit/angioneurotisch oedeem:

In zeldzame gevallen is angioneurotisch oedeem van het gezicht, de ledematen, lippen, tong, glottis en/of larynx beschreven bij patiënten die met ACE-remmers behandeld werden, inclusief perindopril. Dit kan gebeuren op elk moment gedurende de behandeling. In dergelijke gevallen moet de behandeling met perindopril onmiddellijk worden gestaakt en moet de patiënt grondig worden gecontroleerd om er zeker van te zijn dat symptomen geheel verdwenen zijn, alvorens de patiënt te laten gaan. In die gevallen waarin de zwelling beperkt bleven tot het gezicht en de lippen loste de aandoening zich in het algemeen op zonder behandeling, alhoewel antihistaminica bruikbaar waren bij het doen verdwijnen van de symptomen.

Angioneurotisch oedeem samen met larynxoedeem kan dodelijk zijn. Indien er sprake is van zwelling van de tong, glottis of larynx, met als waarschijnlijk gevolg verstopping van de luchtweg, moet een gepaste behandeling onmiddellijk toegediend worden, wat kan zijn een subcutaan epinephrine oplossing 1:1000 (0.3 ml to 0.5 ml) en/of moeten maatregelen genomen worden om zeker te zijn van een open luchtweg.

Er is melding gemaakt dat patiënten van het negroïde ras die ACE-remmers gebruiken een grotere kans op het krijgen van angio-oedeem hebben dan niet-negroïde patiënten.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem niet gerelateerd aan een behandeling met ACE-remmers zullen een verhoogd risico op het krijgen van angio-oedeem hebben als zij ACE-remmers gebruiken (zie rubriek 4.3).

Intestinaal angio-oedeem is zeer zelden gemeld bij patiënten behandeld met ACE-remmers. Deze patiënten kregen abdominale pijn (met of zonder misselijkheid en braken); in sommige gevallen was er niet sprake van voorafgaand angio-oedeem in het gezicht en was het C-1 esterase peil normaal. Angio-oedeem is gediagnosticeerd door methodes met abdominale CT-scan, of een echo of tijdens een operatie en de symptomen verdwenen na het staken met de behandeling met ACE-remmers. Intestinaal angio-oedeem moet opgenomen worden in de differentiaal diagnose bij patiënten die ACE-remmers gebruiken en die abdominale pijn vertonen.

Anafylactoïde reacties tijdens desensibilisatie:

Er zijn geïsoleerde meldingen van patiënten die bij gebruik van ACE-remmers en een gelijktijdige desensibilisatiebehandeling met antigif tegen Hymenoptera (bijen, wespen) aanhoudende levensbedreigende anafylactische reacties doormaakten. ACE-remmers dienen met voorzichtigheid gebruikt te worden bij allergische patiënten die een desensibilisatiebehandeling ondergaan en vermeden te worden bij patiënten die immunotherapie tegen gifstoffen ondergaan. Deze reacties kunnen echter voorkomen worden door tijdelijke stopzetting van ACE-remmers, minstens 24 uur van te voren, bij patiënten die zowel ACE-remmers als een desensibilisatie nodig hebben.

Anafylactoïde reacties tijdens LDL-afereze:

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

Hemodialyse patiënten:

Er is melding gemaakt van anafylactische reacties bij patiënten die tegelijkertijd behandeld werden met een ACE-remmer en dialyse met high-flux membranen (bijv. AN 69®). Bij deze patiënten moet er overwogen worden een ander type dialyse membraan te gebruiken of een ander soort antihypertensie middel.

Kaliumsparende diuretica, kaliumzouten:

De combinatie van perindopril en kaliumsparende diuretica of kaliumzouten wordt gewoonlijk niet aanbevolen. (zie rubriek 4.5).

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

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

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

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

Zwangerschap:

Gedurende zwangerschap moet er niet begonnen worden met perindopril. Tenzij continuering van ACE-remmer behandeling essentieel wordt bevonden moeten patiënten die een zwangerschap plannen overgaan op een andere anti-hypertensie behandeling welke een vastgesteld veilig profiel heeft voor gebruik tijdens zwangerschap. Indien zwangerschap wordt gediagnosticeerd moet de behandeling met perindopril onmiddellijk gestaakt worden en indien van toepassing, moet er gestart worden met een andere therapie (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

In verband met indapamide:

Bij een verminderde leverfunctie kunnen thiazide en daaraan verwante diuretica hepatische encefalopathie veroorzaken. In dat geval dient toediening van het diureticum onmiddellijk te worden gestaakt.

Fotosensitiviteit

Er is melding gemaakt van gevallen van fotosensitiviteitsreacties met thiazides en gerelateerde thiazides diuretica (zie rubriek 4.8). Als er een fotosensitiviteitsreactie optreedt tijdens de behandeling is het aan te raden de behandeling te staken. Als het noodzakelijk geacht wordt het diureticum op nieuw toe te dienen, dan is het aan raden om de aan de zon of kunstmatige UVA blootgestelde delen te beschermen.

Voorzorgen bij gebruik

Vaak voorkomend bij perindopril en indapamide

Verminderde nierfunctie

Bij matige en ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 60 ml/min) is de behandeling gecontraïndiceerd. Bij bepaalde hypertensiepatiënten zonder bestaande duidelijke nierlaesies, bij wie functionele nierinsufficiëntie wordt geconstateerd op basis van bloedtesten, moet de behandeling worden gestaakt; de behandeling kan eventueel worden hervat met een lagere dosis of met slechts een van de werkzame bestanddelen. Bij deze patiënten dienen als normale medische routine de kalium- en creatininewaarden regelmatig te worden gecontroleerd, twee weken na het begin van de behandeling en daarna eens per 2 maanden wanneer de therapeutische instelling stabiel is. Nierfalen is vooral gemeld bij patiënten met ernstig hartfalen of een onderliggend nierfalen, inclusief nierarteriostenose. Het geneesmiddel wordt gewoonlijk niet aanbevolen in geval van een bilaterale nierarteriostenose of wanneer slechts één nier functioneert.

Hypotensie en water- en elektrolytendepletie:

Er is kans op plotselinge bloeddrukdaling als er reeds natriumdepletie bestaat (met name bij mensen met nierarteriostenose). Er moet daarom stelselmatig worden gecontroleerd op klinische verschijnselen van water- en elektrolytendepletie, die kunnen optreden na een periode van diarree of braken. Bij zulke patiënten moeten de plasma-elektrolyten regelmatig worden gecontroleerd.

Bij ernstige hypotensie kan het nodig zijn een intraveneuze infusie met een isotone fysiologische zoutoplossing te geven.

Bij hypotensie van voorbijgaande aard is voortzetting van de behandeling niet gecontraïndiceerd. Nadat bloedvolume en bloeddruk weer op een aanvaardbaar niveau zijn gebracht kan de behandeling worden hervat met een lagere dosis, of met slechts een van de werkzame bestanddelen.

Kaliumspiegels:

De combinatie van perindopril en indapamide sluit het ontstaan van hypokaliëmie, met name bij diabetespatiënten of patiënten met nierfalen, niet uit. Zoals bij elk antihypertensivum in combinatie met een diureticum moet de plasmakaliumspiegel regelmatig worden gecontroleerd.

Hulpstoffen:

COVERSYL PLUS arg 10mg/2,5mg mag niet worden toegediend aan patiënten met de zeldzame erfelijke galactose-intolerantie, de Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie.

Met betrekking tot perindopril:

Hoest:

Bij gebruik van ACE-remmers is een droge hoest beschreven. Kenmerkend voor deze hoest is de hardnekkigheid, en het verdwijnen ervan na staken van de behandeling. Als deze klacht zich voordoet moet met een iatrogene etiologie rekening worden gehouden. Als het gebruik van een ACE-remmer toch de voorkeur heeft, kan wellicht voortzetting van de behandeling worden overwogen.

Kinderen en jongeren:

De werkzaamheid en tolerantie van perindopril bij kinderen en jongeren, afzonderlijk of in combinaties, zijn niet vastgesteld.

Kans op arteriële hypotensie en/of nierinsufficiëntie (in geval van hartinsufficiëntie, water- en elektrolytendepletie, enz.):

Bij patiënten die aanvankelijk een lage bloeddruk hadden, patiënten met nierarteriestenose, congestief hartfalen of cirrose met oedeem en ascites is soms een aanzienlijke stimulatie van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem waargenomen, vooral tijdens sterke depletie van water en elektrolyten (streng natriumbepert dieet of langdurige behandeling met diuretica).

Wanneer dit systeem door een ACE-remmer wordt geblokkeerd, kan zich, vooral bij de eerste toediening en tijdens de eerste twee weken van de behandeling, een plotselinge bloeddrukdaling en/of stijging van de plasmacreatininespiegels voordoen, wat wijst op een functionele nierinsufficiëntie. Soms ontstaat dit plotseling, hoewel het echter zelden voorkomt, en de tijd tot manifestatie van deze afwijking varieert sterk.

In dergelijke gevallen moet de behandeling met een lagere dosis worden begonnen en langzaam worden opgebouwd.

Ouderen:

Voor aanvang van de behandeling moeten de nierfunctie en de kaliumspiegel worden gecontroleerd. Vervolgens wordt de aanvangsdosis aangepast aan de respons van de bloeddruk, vooral in geval van water- en elektrolytendepletie, om plotselinge hypotensie te voorkomen.

Patiënten bij wie atherosclerose is vastgesteld:

Bij alle patiënten bestaat kans op hypotensie, maar men dient bijzonder voorzichtig te zijn bij patiënten met een ischemische hartziekte of een insufficiënte hersendoorbloeding, en dient de behandeling met een lage dosis te starten.

Renovasculaire hypertensie:

De behandeling voor renovasculaire hypertensie is revascularisatie. Desondanks kunnen patiënten met renovasculaire hypertensie die wachten op een corrigerende operatie of bij wie een operatie niet mogelijk is, baat hebben bij ACE-remmers. Behandeling met COVERSYL PLUS arg 10mg/2,5mg is

niet geschikt voor patiënten met een bekende of vermoede nierarteriestenose omdat de behandeling in een ziekenhuis gestart moet worden met een lagere dosis dan die van COVERSYL PLUS arg 10mg/2,5mg.

Overige risicogroepen:

Voor patiënten met ernstige hartinsufficiëntie (klasse IV) of met insulineafhankelijke diabetes melitus (spontane neiging tot verhoogde kaliumspiegels) is behandeling met COVERSYL PLUS arg 10mg/2,5mg niet geschikt, omdat de behandeling onder medisch toezicht moet worden begonnen met een lagere aanvangsdosering. Een behandeling met bètablokkers bij hypertensiepatiënten met coronairinsufficiëntie moet niet worden gestopt: de ACE-remmer moet aan de bètablokkerbehandeling worden toegevoegd.

Diabetes patiënten

De bloedglucose spiegel moet nauwkeurig gecontroleerd worden bij diabetes patiënten die al eerder behandeld zijn met orale antidiabetes medicijnen of insuline, met name gedurende de eerste maand van behandeling met een ACE-remmer.

Ethnische verschillen

Zoals ook bij andere ACE-remmers is perindopril blijkbaar minder effectief in het verlagen van de bloeddruk bij mensen van het zwarte ras dan bij blanken, mogelijk door een hogere prevalentie van een lage renine status bij mensen van het zwarte ras met een hoge bloeddruk.

Chirurgische ingrepen/anesthesie

ACE-remmers kunnen hypotensie veroorzaken tijdens anesthesie, vooral wanneer het gebruikte anestheticum ook een hypotensief effect heeft. Daarom wordt aangeraden om, indien mogelijk, behandeling met een langwerkende ACE-remmer als perindopril een dag voor de ingreep te stoppen.

Aorta- of mitralisklepstenose/hypertrofe cardiomyopathie:

Voorzichtigheid met ACE-remmers is geboden bij patiënten met een obstructie in de bloedafvoer uit de linker ventrikel.

Leverfalen:

In zeldzame gevallen zijn ACE-remmers in verband gebracht met een syndroom dat begint met cholestatische geelzucht en overgaat in fulminante hepatische necrose en (soms) overlijden. Het mechanisme van dit syndroom is onbekend. Patiënten die ACE-remmers gebruiken en geelzucht of een duidelijke verhoging van de leverenzymen ontwikkelen dienen te stoppen met de ACE-remmers en de geëigende medische follow-up te krijgen (zie rubriek 4.8).

Hyperkaliëmie:

Bij sommige patiënten die met ACE-remmers behandeld werden, inclusief perindopril, is een verhoogd serumkalium waargenomen. Risicofactoren voor op het krijgen van hyperkaliëmie zijn o.a. verslechtering van de nierfunctie, leeftijd (> 70 jaar), diabetes mellitus, tussentijdse events, met name dehydratatie, acute cardiale decompensatie, metabolische acidose en gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica (bijv. spironolactone, eplerenone, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumhoudende zoutvervangers, of patiënten die andere medicijnen gebruiken die in verband worden gebracht met een verhoogd serumkalium (bijv. heparine). Het gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica of kaliumhoudende zoutvervangers kan leiden tot een significante verhoging van het serumkaliumspiegel met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Hyperkaliëmie kan ernstige, soms dodelijke arrhytmie veroorzaken. Als gelijktijdig gebruik van bovengenoemde geneesmiddelen noodzakelijk wordt geacht moet er voorzichtigheid geboden worden en regelmatige controle van de serumkaliumspiegel plaatsvinden (zie rubriek 4.5).

In verband met indapamide:

Water- en elektrolytenbalans:

Natriumspiegels:

Deze parameter moet vóór het begin van de behandeling worden bepaald en vervolgens regelmatig worden gecontroleerd. Alle diuretica kunnen een verlaging van de natriumspiegels veroorzaken, soms met ernstige gevolgen. De daling van het natriumgehalte kan aanvankelijk asymptomatisch zijn en moet daarom regelmatig worden gecontroleerd. Bij ouderen en bij patiënten met levercirrose moet vaker worden gecontroleerd (zie rubrieken 4.8 en 4.9).

Kaliumspiegels:

Bij gebruik van thiaziden en thiazide verwante diuretica is kaliumdepletie met hypokaliëmie een groot risico. De kans op verlaagde kaliumspiegels (< 3,4 mmol/l) moet worden voorkomen bij bepaalde risicogroepen, bijvoorbeeld oudere patiënten en/of mensen in een slechte voedingstoestand, ongeacht of zij al andere geneesmiddelen gebruiken, bij cirrotische patiënten met oedeem en ascites, en bij mensen met een coronaire aandoening of hartfalen.

In dergelijke gevallen verhoogt de hypokaliëmie de cardiotoxiciteit van hartglycosiden en de kans op ritmestoornissen.

Ook mensen met een verlengd QT-interval lopen risico, ongeacht de oorzaak van de verlenging (congenitaal of iatrogeen). Hypokaliëmie is dan, evenals bradycardie, een uitlokkende factor voor het begin van ernstige ritmestoornissen, in het bijzonder mogelijk fatale “Torsades de pointes”.

In alle bovengenoemde situaties is het nodig de kaliumspiegels vaker te controleren. De eerste meting van plasma kaliumspiegels moet worden gedaan tijdens de eerste week na het begin van de behandeling. Eventueel te lage kaliumspiegels moeten worden gecorrigeerd.

Calciumspiegels:

Thiaziden en thiazide verwante diuretica kunnen leiden tot een verminderde calciumexcretie in de urine en kunnen een lichte, voorbijgaande stijging van de calciumconcentratie in het plasma veroorzaken. Duidelijk verhoogde calciumspiegels kunnen verband houden met niet eerder herkende hyperparathyreoïdie. In zulke gevallen moet de behandeling worden gestaakt voordat de bijnierschilddrievuldfunctie wordt onderzocht.

Bloedglucose:

Het is belangrijk dat bij diabetespatiënten de bloedglucosewaarden gecontroleerd worden, vooral wanneer de kaliumspiegels laag zijn.

Urinezuur:

Bij patiënten met hyperuricemie kan de frequentie van jichtaanvallen toenemen.

Nierfunctie en diuretica:

Thiaziden en verwante diuretica zijn alleen optimaal effectief bij een normale of minimaal verminderde nierfunctie (plasmacreatinespiegels < ongeveer 25 mg/l, ofwel 220 µmol/l bij volwassenen). Bij ouderen moet bij het bepalen van de plasmacreatinine rekening worden gehouden met leeftijd, lichaamsgewicht en geslacht volgens de formule van Cockcroft:

$$cl_{cr} = (140 - \text{leeftijd}) \times \text{lichaamsgewicht} / 0,814 \times \text{plasmacreatine}$$

waarbij:

de leeftijd wordt uitgedrukt in jaren

het lichaamsgewicht in kg

de creatininespiegel in het plasma in micromol/l

Deze formule geldt voor oudere mannen; voor vrouwen wordt gecorrigeerd door de uitkomst met 0,85 te vermenigvuldigen.

Hypovolemie als gevolg van water- en natriumverlies, veroorzaakt door het diureticum aan het begin van een behandeling, veroorzaakt een vermindering van de glomerulaire filtratie. Hierdoor kunnen de ureum- en creatininespiegels in het bloed stijgen. Deze voorbijgaande en functionele nierinsufficiëntie is bij patiënten met een normale nierfunctie niet van belang, maar kan een bestaande nierfunctiestoornis wel verergeren.

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vaak voorkomend bij perindopril en indapamide:

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen:

Lithium: er zijn reversibele verhogingen van de serumlithiumconcentraties en toxiciteit gemeld bij gelijktijdige toediening van lithium en ACE-remmers. Gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica kan de lithiumpiegels nog verder verhogen, en de kans op lithiumtoxiciteit door ACE-remmers verhogen. Het gebruik van perindopril samen met indapamide met lithium wordt niet aanbevolen, maar als de combinatie noodzakelijk blijkt dienen de serumlithiumpiegels zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

Combinaties waarbij men extra voorzichtig moet zijn:

- Baclofen: Versterking van het antihypertensieve effect. Regelmatige controle van de bloeddruk en nierfunctie en zonodig aanpassing van de dosis van het antihypertensivum.
- Niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (inclusief acetylsalicylzuur in hoge doseringen): als ACE-remmers gelijktijdig worden toegediend met niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (bijv. acetylsalicylzuur bij anti-inflammatoire therapeutische doseringen, COX-2 remmers en niet-selectieve NSAID's) kan vermindering van het antihypertensieve effect optreden. Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en NSAID's kan leiden tot een verhoogd risico op verergering van de nierfunctie inclusief een eventueel acuut nierfalen en een verhoging van het serumkalium met name bij patiënten met een eerdere gebrekkige nierfunctie. De combinatie moet met voorzichtigheid toegediend worden, met name bij ouderen. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd worden en overwogen moet worden om de nierfunctie te controleren na de aanvang van gelijktijdige behandeling en periodiek daarna.

Combinaties waarbij men voorzichtig moet zijn:

- Op imipramine lijkende antidepressiva (tricyclische), neuroleptica: Verhoogd antihypertensief effect en verhoogde kans op orthostatische hypotensie (additief effect).
- Corticosteroiden, tetracosactide: Verminderd antihypertensief effect (retentie van water en zouten door corticosteroiden).
- overige antihypertensiva: gebruik van andere antihypertensiva met perindopril/indapamide kan resulteren in additionele bloeddrukverlagende effecten.

Met betrekking tot perindopril:

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

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen:

- Kaliumsparende diuretica (spironolacton, triamteren, afzonderlijk of in combinatie), kalium(zouten): ACE-remmers verminderen het verlies van kalium als gevolg van het diureticum. Kaliumsparende diuretica, zoals spironolacton, triamteren of amiloride, kaliumsupplementen of kaliumhoudende zoutvervangers kunnen leiden tot aanzienlijk verhoogde kaliumspiegels in het serum (mogelijk dodelijk). Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is vanwege gedocumenteerde hypokaliëmie, dienen de middelen voorzichtig gebruikt te worden en moet de serumkaliumspiegel regelmatig gecontroleerd worden, alsmede het ECG.

Combinaties waarbij men extra voorzichtig moet zijn:

- Antidiabetica (insuline, hypoglykemische sulfonamiden): Gemeld bij captopril en enalapril.

Het gebruik van ACE-remmers kan het hypoglykemische effect versterken bij diabetici die behandeld worden met insuline of met hypoglykemische sulfonamiden. Hypoglykemische episodes komen zelden voor (verbetering van de glucosetolerantie met als gevolg daarvan een verminderde behoefte aan insuline).

Combinaties waarbij men voorzichtig moet zijn:

- Allopurinol, cytostatica of immunosuppressiva, systemische corticosteroiden of procaïnamide: Gelijktijdige toediening van ACE-remmers kan de kans op leukopenie vergroten.
- Anesthetica: ACE-remmers kunnen het hypotensieve effect van bepaalde anesthetica versterken.
- Diuretica (thiazide of lusdiuretica): Eerdere behandeling met hoge doses diuretica kan leiden tot volumedepletie en een kans op hypotensie als met perindopril behandeld gaat worden.
- Goud: Nitritoïde reacties (symptomen zijn onder andere rood worden in het gezicht, misselijkheid, braken en hypotensie) zijn zelden gemeld bij patiënten in behandeling met een goudinjectie (sodium aurothiomalate) en gelijktijdig gebruik van een behandeling met een ACE-remmer inclusief perindopril.

In verband met indapamide:

Combinaties waarbij men extra voorzichtig moet zijn:

- Geneesmiddelen die Torsades de pointes kunnen veroorzaken: Vanwege de kans op hypokaliëmie moet indapamide voorzichtig toegediend worden bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die Torsades de pointes kunnen veroorzaken, zoals klasse IA anti-aritmica (kinidine, hydrokinidine, disopyramide); klasse III anti-aritmica (amiodaron, dofetilide, ibutilide, bretylium, sotalol); bepaalde neuroleptica (chlorpromazine, cyamemazine, levomepromazine, thioridazine, trifluoperazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride), butyrofenonen (droperidol, haloperidol), andere neuroleptica (pimozide); andere middelen zoals bepridil, cisapride, difemanil, IV erythromycine, halofantrine, mizolastine, moxifloxacin, pentamidine, sparfloxacin, IV vincamine, methadon, astemizol, terfenadin. Preventie van lage kaliumspiegels en zonodig een correctie daarvan: controle van het QT-interval.
- Kaliumverlagende middelen: amfotericine B (IV route), glucocorticoiden en mineralocorticoiden (systemische route), tetracosactide, prikkelende laxeremiddelen: Verhoogde kans op lage kaliumspiegels (additief effect). Controle van de kaliumspiegels en zonodig correctie daarvan; bij behandeling met hartglycosiden is bijzondere aandacht vereist. Gebruik niet-prikkelende laxeremiddelen.
- Hartglycosiden: Een lage kaliumspiegel versterkt het toxisch effect van hartglycosiden. Kaliumspiegels en ECG moeten gecontroleerd worden en indien nodig moet behandeling heroverwogen worden.

Combinaties waarbij men voorzichtig moet zijn:

- Metformine: Melkzuuracidose door metformine, als gevolg van eventuele functionele nierinsufficiëntie in verband met diureticagebruik, in het bijzonder van lisdiuretica. Gebruik geen metformine bij plasmacreatinewaarden > 15 mg/liter (135 micromol/liter) bij mannen en > 12 mg/liter (110 micromol/liter) bij vrouwen.
- Jodiumhoudende contrastmiddelen: Bij door diuretica veroorzaakte uitdroging is de kans op acute nierinsufficiëntie verhoogd, vooral bij gebruik van hoge doses geïsoleerd contrastmiddel. De patiënt moet worden gerehydrateerd voordat de jodiumhoudende stof wordt toegediend.
- Calcium(zouten): Kans op verhoogde calciumspiegels als gevolg van een verminderde uitscheiding van calcium met de urine.
- Ciclosporine: Kans op verhoogde creatininespiegels zonder verandering van de ciclosporineconcentratie in de circulatie, zelfs bij afwezigheid van water- en zoutdepletie.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Gezien de effecten van de afzonderlijke componenten van dit combinatieproduct op zwangerschap en borstvoeding: NOLITERAX wordt niet aangeraden tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. NOLITERAX is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap. NOLITERAX gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding. Er dient daarom te besloten of men stopt met de borstvoeding of dat het gebruik van NOLITERAX wordt gestopt, waarbij rekening gehouden dient te worden met het belang van deze therapie voor de moeder.

Zwangerschap:

In verband met perindopril:

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

Epidemiologisch bewijs aangaande het risico van teratogeniciteit volgend op het blootstellen aan ACE-remmers gedurende het eerste trimester van de zwangerschap is niet eenduidig; echter een klein verhoogd risico kan niet worden uitgesloten. Tenzij vervolgh therapie met ACE-remmers van essentieel belang wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen overstappen op een alternatieve anti-hypertensie behandeling met een veilig profiel voor het gebruik bij zwangerschap. Als zwangerschap is gediagnosticeerd, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt worden en indien van toepassing, moet met een andere behandeling gestart worden. Blootstelling aan een ACE-remmer behandeling tijdens de tweede en derde trimesters veroorzaakt foetotoxiciteit bij de mens (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, vertraging van de verbening van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) (zie rubriek 5.3).

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

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

In verband met indapamide:

Verlengde blootstelling aan thiazide gedurende het derde trimester van de zwangerschap kan het moederlijk plasma volume reduceren evenals uteroplacentale bloeddaling, welke een foeto-placentale ischemia kan veroorzaken en vertraging in de groei. Bovendien zijn zeldzame gevallen van hypoglycemie en thrombocytopenie gemeld bij pasgeborenen volgend op blootstelling tegen het einde van de zwangerschap

Borstvoeding:

COVERSYL PLUS arg 10mg/2,5mg is gecontraïndiceerd tijdens de borstvoedingsperiode.

Met betrekking tot perindopril:

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

Met betrekking tot indapamide:

Indapamide wordt in de moedermelk uitgescheiden. Indapamide is nauw verwant aan thiazidediuretica die tijdens de borstvoedingsperiode in verband zijn gebracht met een vermindering of zelfs onderdrukking van de melksecretie. Er kan een overgevoeligheid voor sulfonamidederivaten ontstaan, evenals hypokaliëmie en kernicterus.

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

In verband met perindopril, indapamide en COVERSYL PLUS arg 10mg/2,5mg:

De twee actieve stoffen, afzonderlijk of gecombineerd in COVERSYL PLUS arg 10mg/2,5mg, hebben geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, echter bij sommige patiënten kunnen zich reacties in verband met een bloeddrukdaling voordoen, vooral bij het begin van de behandeling of in combinatie met een ander antihypertensivum.

Dit kan een negatieve invloed hebben op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

Toediening van perindopril remt het renine-angiotensine-aldosteronsysteem en kan kaliumverlies veroorzaakt door indapamide verminderen. 6 procent van de patiënten die behandeld worden met COVERSYL PLUS arg 10mg/2,5mg krijgt hypokaliëmie (kaliumspiegel < 3,4 mmol/l).

De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen tijdens de behandeling gerangschikt onder de volgende frequentie:

Zeër vaak (>1/10), vaak (>1/100, <1/10), soms (>1/1000,<1/100), zelden (>1/10.000,<1/1000), zeër zelden (<1/10.000), niet bekend (kan niet geschat worden uit de beschikbare data),

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Zeër zelden:

- trombocytopenie, leukopenie, neutropenie, agranulocytose, aplastische anemie, hemolytische anemie.
- anemie (zie rubriek 4.4) is gemeld bij ACE-remmers in speciale omstandigheden (patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan, patiënten die hemodialyse ondergaan).

Psychiatrische aandoeningen:

Soms: stemmings- of slaapstoornissen.

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: paresthesie, hoofdpijn, duizeligheid, vertigo.

Zeër zelden: verwardheid.

Niet bekend: syncope

Oogaandoeningen:

Vaak: storing in het gezichtsvermogen.

Oor- en evenwichtsstoornissen:

Vaak: tinnitus.

Bloedvataandoeningen:

Vaak: hypotensie, al dan niet orthostatisch (zie rubriek 4.4).

Hartaandoeningen:

Zeër zelden: aritmieën, inclusief bradycardie, ventriculaire tachycardie, atrium fibrilleren, angina pectoris, en myocardinfarct mogelijk ten gevolge van excessieve hypotensie bij hoog risico patiënten (zie rubriek 4.4).

Niet bekend: torsade de pointes (potentieel fataal) (zie rubrieken 4.4 en 4.5)

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Vaak: Bij gebruik van ACE-remmers is een droge hoest beschreven. Kenmerkend voor deze hoest is de hardnekkigheid, en het verdwijnen ervan na staken van de behandeling. Als deze klacht zich voordoet moet met een iatrogene etiologie rekening worden gehouden. Dyspnoe.

Soms: bronchospasmen.

Zeer zelden: eosinofiele pneumonia, rhinitis.

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Vaak: constipatie, droge mond, misselijkheid, braken, buikpijn,, dysgeusie, dyspepsie, diarree.

Zeer zelden: pancreatitis.

Lever- en gal aandoeningen:

Zeer zelden: hepatitis zowel cytolytisch als cholestatisch (zie rubriek 4.4).

Onbekend: In geval van hepatische insufficiëntie is er een mogelijkheid op ontwikkeling van hepatische encefalopathie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: huiduitslag, pruritus, maculopapulaire erupties.

Soms:

- angio-oedeem in het gezicht, ledematen, lippen, slijmvliezen, tong, glottis en/of larynx, urticaria (zie rubriek 4.4).
- hypersensitiviteitsreacties, hoofdzakelijk dermatologische, bij patiënten met aanleg voor allergische en asthmatische reacties.
- purpura
- mogelijke verergering van al eerder bestaand acuut uitgezaaid lupus erythematosus.

Zeer zelden: erythema multiforme, toxisch epidermische necrolysis, Steven Johnson syndroom. Gevallen van fotosensitiviteitsreacties zijn gemeld (zie rubriek 4.4).

Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen:

Vaak: spierkrampen.

Nier- en urinewegaandoeningen:

Soms: nierinsufficiëntie.

Zeer zelden: acuut nierfalen.

Voortplantingssysteem en borstaandoeningen:

Soms: impotentie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatstoornissen

Vaak: asthenie.

Soms: zweten.

Onderzoeken:

Niet bekend :

- Verlengd QT-interval op het ecg (zie rubrieken 4.4 en 4.5)
- Verhoging van de urinezuurspiegel en bloedglucosespiegel gedurende de behandeling.
- Verhoogde leverenzymen
- Lichte verhoging van het ureum en de plasmacreatinineconcentratie, die reversibel is als behandeling wordt gestaakt. Deze verhoging komt vaker voor in geval van nierarteriostenose, arteriële hypertensie indien behandeld met diuretica, en nierinsufficiëntie.

Voedings en stofwisselingsstoornissen

Zelden: hypercalcemie

Niet bekend:

- Kaliumdepletie met hypokaliëmie, met name ernstig in bepaalde hoog-risico populaties (zie rubriek 4.4)
- Verhoogde kaliumspiegels, doorgaans van voorbijgaande aard.
- Hyponatriëmie en hypovolemie, verantwoordelijk voor dehydratie en orthostatische hypotensie.

4.9 Overdosering

De meest waarschijnlijke bijwerking bij overdosering is hypotensie, soms geassocieerd met misselijkheid, braken, krampen, duizeligheid, slaperigheid, verwardheid, en oligurie die zich kan ontwikkelen tot anurie (vanwege hypovolemie). Verstoorde zout- en waterbalans (lage natriumconcentraties, lage kaliumconcentraties).

De eerste maatregelen zijn snelle eliminatie van de gebruikte stof(fen) door maagspoeling en/of toediening van geactiveerde kool, gevolgd door normalisering van de water- en elektrolytenbalans op een gespecialiseerde afdeling.

Een sterke bloeddrukdaling kan worden behandeld door de patiënt ruggelings met het hoofd omlaag te laten liggen. Eventueel kan een intraveneuze infusie met een isotone zoutoplossing worden gegeven of kan op een andere manier voor volume-expansie worden gezorgd.

Perindopriilaat, de werkzame vorm van perindopril, kan met dialyse worden verwijderd (zie rubriek 5.2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: perindopril en diuretica, ATC-code: C09BA04

COVERSYL PLUS arg 10mg/2,5mg is een combinatie van perindopril argininezout, een ACE-remmer en indapamide, een chlorosulfamoyl diureticum. Het middel ontleent zijn farmacologische eigenschappen aan elk van beide componenten afzonderlijk alsmede aan de additief synergistische werking van de combinatie van beide afzonderlijke componenten.

Farmacologisch werkingsmechanisme

Met betrekking tot perindopril:

Perindopril is een remmer van het angiotensineconverterend enzym (ACE-remmer), dat angiotensine I omzet in angiotensine II, een vaatvernauwende stof. Bovendien stimuleert het enzym de aldosteronsecretie vanuit de bijnierschors en stimuleert het de afbraak van bradykinine, een vaatverwijdende stof, tot onwerkzame heptapeptiden.

Dit leidt tot:

- daling van de aldosteronsecretie,
- stijging van de plasmarenineactiviteit, aangezien aldosteron geen negatieve terugkoppeling meer teweegbrengt,
- vermindering van de totale perifere weerstand, een effect dat vooral optreedt in het vaatbed in spier- en nierweefsel, zonder dat zich bij chronisch gebruik water- en zoutretentie of reflextachycardie voordoen.

Het antihypertensieve effect van perindopril doet zich ook voor bij patiënten met een lage of normale reninespiegel.

Perindopril werkt via perindopriilaat, de werkzame metabooliet. De andere metaboolieten zijn inactief.

Met perindopril vermindert de hartarbeid:

- door een vaatverwijdend effect op de venen, waarschijnlijk als gevolg van veranderingen in de prostaglandinestofwisseling: vermindering van de preload,

- door vermindering van de totale perifere weerstand: vermindering van de afterload.

Onderzoek bij patiënten met hartinsufficiëntie heeft aangetoond dat:

- de vullingsdruk in de linker en rechter ventrikel daalt,
- de totale perifere vaatweerstand daalt,
- het hartminuutvolume toeneemt en de hartindex verbetert,
- de lokale doorbloeding van het spierweefsel toeneemt.

Ook de resultaten van inspanningstesten verbeterden.

In verband met indapamide:

Indapamide is een sulfonamidederivaat met een indolring, farmacologisch verwant aan de groep van de thiazidediuretica. Indapamide remt de terugresorptie van natrium in het corticale verdunningssegment. Het versterkt de natrium- en chlorideuitscheiding in de urine, en in mindere mate ook de uitscheiding van kalium en magnesium in de urine. Daardoor neemt de urineproductie toe en heeft de stof een antihypertensieve werking.

Kenmerken van de antihypertensieve werking

Met betrekking tot COVERSYL PLUS arg 10mg/2,5mg:

Ongeacht de leeftijd van de patiënt heeft COVERSYL PLUS arg 10mg/2,5mg bij hypertensie een dosisafhankelijk antihypertensief effect op de diastolische en systolische arteriële bloeddruk tijdens liggen en staan.

In PICXEL, een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind actief gecontroleerd onderzoek is het effect van perindopril/indapamide combinatie op LVH echographisch onderzocht en vergeleken met enalapril monotherapie.

In PICXEL zijn hypertensieve patiënten met LVH (gedefinieerd als linker ventrikel massa index (LVMI) > 120 g/m² bij mannen en > 100 g/m² bij vrouwen) gerandomiseerd naar perindopril tert-butylamine 2 mg (equivalent met 2,5 mg perindopril arginine)/indapamide 0,625 mg of naar enalapril 10 mg éénmaal daags gedurende een jaar behandeling. De dosis werd afhankelijk van de bloeddruk aangepast naar perindopril tert-butylamine 8 mg (equivalent met 10 mg perindopril arginine) en indapamide 2.5 mg of enalapril 40 mg éénmaal daags. Slechts 34% van de onderzochte personen bleef behandeld met perindopril tert-butylamine 2 mg (equivalent met 2,5 mg perindopril arginine)/indapamide 0,625 mg (versus 20% met enalapril 10 mg).

Aan het eind van de behandeling, was de LVMI significant meer afgenomen in de perindopril/indapamide groep (-10.1 g/m²) dan in de enalapril groep (-1.1 g/m²) in de gehele gerandomiseerde patiëntenpopulatie.

Het verschil tussen beide groepen in de verandering van LVMI was -8.3 (95% CI (-11.5, -5.0), p < 0.0001).

Een beter effect op LVMI werd bereikt met perindopril 8 mg (equivalent met 10 mg perindopril arginine)/indapamide 2,5 mg.

De geschatte gemiddelde verschillen in bloeddruk tussen de groepen in de gerandomiseerde populatie waren -5.8 mmHg (95% CI (-7.9, -3.7), p < 0.0001) voor de systolische bloeddruk en -2.3 mmHg (95% CI (-3.6, -0.9), p = 0.0004) voor de diastolische bloeddruk, ten gunste van de perindopril/indapamide groep.

Met betrekking tot perindopril:

Perindopril is werkzaam bij alle vormen van hypertensie: milde, matige of ernstige. Zowel bij liggen als bij staan werd een daling van de systolische en diastolische arteriële bloeddruk waargenomen.

De antihypertensieve werking van een enkelvoudige dosis is maximaal na 4 tot 6 uur en houdt 24 uur aan.

Na 24 uur is een groot deel van het angiotensine converterend enzym nog geblokkeerd, ongeveer 80%. Bij patiënten die een goede respons vertonen is de bloeddruk na één maand genormaliseerd en blijft gehandhaafd zonder tachyfylaxie.

Staken van de behandeling leidt niet tot een rebound effect.

Perindopril heeft vaatverwijdende eigenschappen en herstelt de elasticiteit van de grote arteriële vertakkingen, corrigeert histomorfometrische veranderingen in weerstandsarteriën en vermindert de hypertrofie van de linker ventrikel.

Eventuele toevoeging van een thiazidediureticum leidt tot een extra synergistisch effect.

De combinatie van een ACE-remmer met een thiazidediureticum vermindert de kans op hypokaliëmie, die bestaat bij gebruik van alleen het diureticum.

In verband met indapamide:

Monotherapie met indapamide heeft een antihypertensief effect dat 24 uur aanhoudt. Dit effect doet zich voor bij een dosis met slechts een gering diuretisch effect.

De antihypertensieve werking is evenredig aan een verbetering van de arteriële compliantie en een vermindering van de totale en arteriolaire perifere vaatweerstand.

Indapamide vermindert de hypertrofie van de linker ventrikel.

Boven een bepaalde dosis van een thiazidediureticum of een aan thiazide verwant diureticum blijft het antihypertensieve effect constant, terwijl de bijwerkingen blijven toenemen. Als de behandeling niet effectief is moet de dosis niet worden verhoogd.

Bovendien is aangetoond dat indapamide op korte, middellange en lange termijn bij hypertensiepatiënten:

- geen effect heeft op de vetstofwisseling: de triglyceriden, het LDL-cholesterol en HDL-cholesterol,
- geen effect heeft op de koolhydraatstofwisseling, ook niet bij hypertensiepatiënten met diabetes.

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) in klinische studies:

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

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

In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie.

Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten. Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Met betrekking tot COVERSYL PLUS arg 10mg/2,5mg:

Gecombineerde toediening van perindopril en indapamide leidt niet tot andere farmacokinetische eigenschappen dan toediening van deze middelen afzonderlijk.

Met betrekking tot perindopril:

Perindopril wordt na orale toediening snel geabsorbeerd, en binnen 1 uur wordt de maximale concentratie bereikt. De plasmahalfwaardetijd van perindopril is 1 uur.

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

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

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

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

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

De eliminatie van perindopriilaat is verminderd bij ouderen, evenals bij patiënten met hart- of nierfalen. Dosisaanpassing bij nierinsufficiëntie is wenselijk, afhankelijk van de mate van insufficiëntie (creatinineklaring).

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

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

In verband met indapamide:

Indapamide wordt snel en volledig uit het maardarmkanaal geabsorbeerd.

De maximale plasmaspiegel wordt bij de mens ongeveer 1 uur na orale toediening van het product bereikt. De plasma-eiwitbinding bedraagt 79%.

De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 14-24 uur (gemiddeld 18 uur). Na herhaalde toediening treedt geen accumulatie op. Eliminatie vindt voornamelijk plaats via de urine (70% van de dosis) en de faeces (22%), in de vorm van inactieve metabolieten.

De farmacokinetiek is onveranderd bij patiënten met nierinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De toxiciteit van perindopril/indapamide is iets groter dan die van de afzonderlijke componenten. Bij ratten lijken de renale effecten niet te worden versterkt. Bij honden leidt de combinatie echter tot gastro-intestinale toxiciteit, terwijl de toxische effecten op het moederdier bij ratten ernstiger lijken (in vergelijking met perindopril).

Deze bijwerkingen doen zich echter alleen voor met doses waarbij er sprake is van een zeer duidelijke veiligheidsmarge, in vergelijking met de gebruikte therapeutische doses.

Met betrekking tot perindopril:

Bij chronische orale toxiciteits onderzoeken (ratten en apen) is de nier het targetorgaan, met reversibele schade.

Er is geen mutageniteit waargenomen bij de in vitro in vivo onderzoeken.

Voortplanting toxicologie onderzoeken (ratten, muizen, konijnen en apen) vertoonden geen teken van embryotoxiciteit of teratogeniciteit. Echter, ACE-remmers, als klasse, hebben aangetoond ongunstige effecten teweeg te brengen bij late foetale ontwikkelingen, resulterend in foetale dood en congenitale effecten bij knaagdieren en konijnen: nierlaesies en een verhoging van peri- en postnatale mortaliteit zijn geobserveerd.

Er is geen carcinogeniciteit waargenomen tijdens lange termijn onderzoeken bij ratten en muizen.

In verband met indapamide:

De hoogste dosis oraal toegediend aan verschillende diersoorten (40 tot 8000 maal de therapeutische dosis) vertoonden een verergering van de diuretische eigenschappen van indapamide. De belangrijkste symptomen van vergiftiging tijdens acute toxiciteits onderzoeken met indapamide intraveneus toegediend of intraperitonaal waren gerelateerd aan de farmacologische werking van indapamide, d.w.z. bradypnoea en perifere vasodilatatie.

Indapamide is negatief getest met betrekking tot mutagene en carcinogene eigenschappen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van het tablet:

Lactosemonohydraat

Magnesiumstearaat (E470B)

Maltodextrine

Watervrij colloïdaal silicium (E551)

Natriumzetmeelglycolaat (type A)

Filmomhulling:

Glycerol (E422)

Hypromellose (E464)

Macrogol 6000

Magnesiumstearaat (E470B)

Titaniumdioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De verpakking zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

14, 20, 28, 30 of 50 tabletten in een witte polypropyleen container met een LDPE-flow reducer en een blauwe ondoorzichtige LDPE dop die een witte drooggel bevat.

Verpakkingsgrootten: 1 x 14, 1 x 20, 1 x 28, 1 x 30, 1 x 50 tabletten

2 x 28, 2 x 30 of 2 x 50 tabletten

3 x 30 tabletten

10 x 50 tabletten

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex – Frankrijk

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

RVG 102257

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

8 april 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.2 t/m 4.5 en 5.1 : 23 februari 2015.