

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

COVERAM arg 5 mg/5 mg tabletten
COVERAM arg 5 mg/10 mg tabletten
COVERAM arg 10 mg/5 mg tabletten
COVERAM arg 10 mg/10 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een tablet bevat 3,395 mg perindopril, overeenkomend met 5 mg perindopril arginine en 6,935 mg amlodipine besilaat, overeenkomend met 5 mg amlodipine.

Een tablet bevat 3,395 mg perindopril, overeenkomend met 5 mg perindopril arginine en 13,870 mg amlodipine besilaat, overeenkomend met 10 mg amlodipine

Een tablet bevat 6,790 mg perindopril, overeenkomend met 10 mg perindopril arginine en 6,935 mg amlodipine besilaat, overeenkomend met 5 mg amlodipine


Een tablet bevat 6,790 mg perindopril, overeenkomend met 10 mg perindopril arginine en 13,870 mg amlodipine besilaat, overeenkomend met 10 mg amlodipine


Hulpstof: Lactosemonohydraat.


Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Wit, staafvormig tablet met 5/5 gegraveerd aan de ene zijde en  aan de andere zijde.

Wit, vierkantig tablet met 5/10 gegraveerd aan de ene zijde en  aan de andere zijde.

Wit, driehoekig tablet met 10/5 gegraveerd aan de ene zijde en  aan de andere zijde.

Wit, rond tablet met 10/10 gegraveerd aan de ene zijde en  aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

COVERAM arg is aangewezen als substitutietherapie voor de behandeling van essentiële hypertensie en/of stabiele coronaire hartziekte, bij patiënten die reeds perindopril en amlodipine innemen, tegelijkertijd en met dezelfde dosis.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Orale toediening.

Een tablet per dag als enkelvoudige dosis, bij voorkeur 's morgens en voor een maaltijd in te nemen.

De vaste-dosiscombinatie is niet geschikt als initiële behandeling.

Wanneer een doseringswijziging vereist is, kan de dosis COVERAM arg worden aangepast of kan individuele titratie met een vrije combinatie worden overwogen.

Speciale populaties

Patiënten met een nierfunctiestoornis en ouderen (zie rubrieken 4.4 en 5.2)

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

COVERAM arg kan worden toegediend bij patiënten met $\text{Clcr} \geq 60$ ml/min, en is niet geschikt voor patiënten met $\text{Clcr} < 60$ ml/min. Voor deze patiënten wordt een individuele dosistitratie met de monocomponenten aanbevolen.

In soortgelijke doses gebruikte amlodipine bij oudere of jongere patiënten wordt even goed getolereerd. Bij ouderen worden normale doseringsschema's aanbevolen, maar men dient voorzichtig te zijn met het verhogen van de dosering. Veranderingen van de amlodipine plasmaconcentraties correleren niet met de mate van nierinsufficiëntie. Amlodipine kan niet worden gedialyseerd.

Patiënten met leverfunctiestoornissen: zie rubrieken 4.4 en 5.2

Voor patiënten met milde tot matige leverfunctiestoornissen werd geen dosisregime bepaald: daarom dient men voorzichtig te zijn met de selectie van de dosis en dient te starten aan de lage kant van het doseringsbereik (zie rubriek 4.4 en 5.2). Om de optimale aanvangsdosis en onderhoudsdosis te vinden voor patiënten met leverfunctiestoornis, dienen de patiënten individueel te worden getitreerd met behulp van de vrije combinatie van amlodipine en perindopril. De farmacokinetiek van amlodipine is niet bestudeerd bij ernstige leverfunctiestoornis. Bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis dient amlodipine de laagste dosis te worden begonnen en langzaam te worden getitreerd.

Pediatrische patiënten

COVERAM arg wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen en jongeren, aangezien de werkzaamheid en tolerantie van perindopril en amlodipine bij kinderen en jongeren, in combinatietherapie, niet is vastgesteld.

4.3 Contra-indicaties

Met betrekking tot perindopril:

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel perindopril of andere ACE-remmers,
- Een voorgeschiedenis van angio-oedeem na eerdere behandeling met een ACE-remmer,
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem,
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Het gelijktijdig gebruik van COVERAM arg met aliskiren-bevattende geneesmiddelen bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie ($\text{GFR} < 60$ ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Met betrekking tot amlodipine:

- Ernstige hypotensie,
- Overgevoeligheid voor amlodipine of dihydropyridine-derivaten,
- Shock, inclusief cardiogene shock,
- Obstructie van het uitstroomkanaal van het linker ventrikel (bijv. ernstige aortastenose),
- Hemodynamisch instabiel hartfalen na een acuut myocardinfarct.

Met betrekking tot COVERAM arg:

Alle contra-indicaties in verband met elke monocomponent, zoals hierboven opgesomd, zijn ook van toepassing op de vaste combinatie van COVERAM arg.

- Overgevoeligheid voor een van de hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Met betrekking tot perindopril

Bijzondere waarschuwingen

Overgevoeligheid/Angio-oedeem:

In zeldzame gevallen is angio-oedeem van het gezicht, de ledematen, lippen, slijmvliezen, tong, glottis en/of larynx beschreven bij patiënten die met ACE-remmers behandeld werden, inclusief perindopril (zie rubriek 4.8). Dit kan op elk moment tijdens de behandeling optreden. In die gevallen moet de behandeling met COVERAM arg onmiddellijk worden stopgezet en moet er passende controle worden ingesteld en doorgevoerd tot alle symptomen zijn verdwenen. In die gevallen waarbij de zwelling tot het gezicht en de lippen beperkt bleef, ging de ziekte doorgaans zonder behandeling over, hoewel antihistamines bij het verzachten van de symptomen nuttig zijn gebleken.

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

Patiënten met een geschiedenis van angio-oedeem zonder eerdere behandeling met een ACE-remmer lopen meer risico op een angio-oedeem wanneer ze met een ACE-remmer worden behandeld (zie rubriek 4.3).

Bij patiënten die behandeld werden met ACE-remmers werd zelden intestinaal angio-oedeem gemeld. Deze patiënten hadden pijn in de buik (met of zonder misselijkheid of braken); in bepaalde gevallen was er geen voorafgaand faciaal angio-oedeem en waren de C-1 esterase niveaus normaal. Het angio-oedeem werd gediagnosticeerd via procedures waaronder een abdominale CT-scan, of ultrasoon of bij een chirurgische ingreep en de symptomen verdwenen nadat de behandeling met ACE-remmer werd stopgezet. Intestinaal angio-oedeem moet worden overwogen bij de differentiële diagnose van patiënten die ACE-remmers nemen en buikpijn hebben (zie rubriek 4.8).

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

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

Anafylactoïde reacties tijdens desensitisatie:

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

Neutropenie/Agranulocytose/Trombocytopenien/Anemie:

Neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie zijn gemeld bij patiënten die met ACE-remmers behandeld werden. Bij patiënten met een normale nierfunctie en zonder andere complicerende factoren treedt neutropenie zelden op. Perindopril moet met grote voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met collageen vaatlijden, bij een behandeling met immunosuppressiva, behandeling met allopurinol of procainamide, of een combinatie van deze complicerende factoren, vooral wanneer er een voorgeschiedenis van nierfalen is. Enkele van deze patiënten kregen ernstige infecties, die in bepaalde gevallen niet konden worden genezen met intensieve antibioticatherapie. Wanneer perindopril bij dergelijke patiënten wordt gebruikt, wordt aangeraden om de witte bloedcellen regelmatig te tellen. De patiënten worden ook verzocht om elk teken van ontsteking te melden (bijv. keelpijn, koorts).

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 ACE-remmers.. 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 ACE-remmers onmiddellijk gestaakt worden en indien van toepassing, moet er gestart worden met een andere therapie (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Voorzorgen bij gebruik

Hypotensie:

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

Dezelfde aandacht is gewenst bij patiënten met ischemisch of cardiovasculair hartlijden bij wie een buitensporige daling van de bloeddruk tot een myocardinfarct of een cerebrovasculair accident zou kunnen leiden.

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

Aorta- en mitraalklepstenose / hypertrofe cardiomyopathie:

Net zoals bij andere ACE-remmers moet perindopril bij patiënten met mitraalklepstenose en obstructie in de uitstroom van het linker ventrikel zoals aortastenose of hypertrofe cardiomyopathie op omzichtige wijze worden toegediend.

Nierfunctiestoornis:

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

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

Bij sommige patiënten met bilaterale nierslagaderstenose of stenose van een slagader naar een enkele nier, die werden behandeld met ACE-remmers, werd verhoging van bloedureum en serumcreatinine, doorgaans omkeerbaar na het stopzetten van de behandeling, waargenomen. Dit is vooral waarschijnlijk bij patiënten met nierinsufficiëntie. Indien ook renovasculaire hypertensie wordt vastgesteld, bestaat er een verhoogd risico op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie. Sommige hypertensiepatiënten zonder klaarblijkelijke

voorgeschiedenis van renovasculaire ziekte lieten verhoogde bloedureum- en serumcreatininewaarden optekenen, doorgaans licht en van tijdelijke aard, vooral wanneer perindopril samen met een diureticum werd toegediend. Dit is waarschijnlijker bij patiënten met een voorgeschiedenis van nierfunctiestoornissen.

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-remmer en de geëigende medische follow-up te krijgen (zie rubriek 4.8).

Ras:

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

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

Hoest:

Bij gebruik van ACE-remmers is hoest beschreven. De hoest heeft als kenmerken dat hij niet-productief en hardnekkig is en ophoudt na het stopzetten van de behandeling. Door ACE-remmers veroorzaakte hoest moet beschouwd worden als onderdeel van de differentiële diagnose van hoest.

Chirurgie/Anesthesie:

Bij patiënten die een grote operatie ondergaan of bij anesthesie met hypotensie veroorzakende middelen, kan COVERAM arg angiotensine II-vorming, ondergeschikt aan compenserende renine-afgifte, remmen. De behandeling moet een dag voor de operatie worden stopgezet. Indien hypotensie optreedt en aangenomen wordt dat het ten gevolge van dit mechanisme is, kan het door volume-expansie worden gecorrigeerd.

Hyperkaliëmie:

Bij sommige patiënten die met ACE-remmers werden behandeld, inclusief perindopril, zijn verhogingen van de serumkaliumspiegel waargenomen. Patiënten die risico lopen op het ontwikkelen van hyperkaliëmie zijn patiënten met nierinsufficiëntie, verslechtering van de nierfunctie, leeftijd (> 70 jaar), diabetes mellitus, bijkomende gebeurtenissen, in het bijzonder dehydratie, acute hartdecompensatie, metabolische acidose, of patiënten die tegelijkertijd kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, eplerenon, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers gebruiken, of patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken die gepaard gaan met verhogingen van de serumkaliumspiegel (bijv. heparine). Het gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica of kaliumhoudende zoutvervangers kunnen vooral bij patiënten met een verminderde nierfunctie leiden tot aanzienlijk verhoogde serumkaliumspiegels. Hyperkaliëmie kan ernstige, soms fatale aritmie veroorzaken. Als gelijktijdig gebruik van perindopril en elk van bovenvermelde middelen geïndiceerd is, dienen ze voorzichtig gebruikt te worden en moet de serumkaliumspiegel regelmatig gecontroleerd worden (zie rubriek 4.5).

Diabetespatiënten:

Bij diabetici die behandeld werden met orale antidiabetica of insuline dient de glycemiecontrole nauwgezet te worden uitgevoerd tijdens de eerste maand van de behandeling met een ACE-remmer (zie rubriek 4.5).

Met betrekking tot amlodipine:

Voorzorgen bij gebruik

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

Gebruik bij patiënten met hartfalen:

Patiënten met hartfalen moeten behoedzaam worden behandeld.

Tijdens een langetermijn, placebo-gecontroleerd onderzoek bij patiënten met ernstig hartfalen (NYHA klasse III en IV) was de gerapporteerde incidentie van longoedeem hoger bij de met amlodipine behandelde groep dan bij de placebogroep (zie rubriek 5.1). Men dient voorzichtig te zijn met het gebruik van calciumkanaalblockers, inclusief amlodipine, bij patiënten met congestief hartfalen, daar zij het risico van toekomstige cardiovasculaire incidenten en mortaliteit kunnen verhogen.

Gebruik bij patiënten met gestoorde leverfunctie:

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

Gebruik bij oudere patiënten:

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

Gebruik bij nierfalen:

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

Met betrekking tot COVERAM arg

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

Voorzorgen bij gebruik

Hulpstoffen:

Door de aanwezigheid van lactose mag dit geneesmiddel niet worden toegediend aan patiënten met de zeldzame erfelijke galactose-intolerantie, de Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie.

Interacties

Gelijktijdig gebruik van COVERAM arg met lithium, kaliumsparende diuretica of kaliumsupplementen, of dantroleen is niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Met betrekking tot perindopril

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

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen:

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumhoudende zoutvervangers:

Hoewel serumkalium doorgaans binnen normale limieten blijft, kan hyperkaliëmie voorkomen bij sommige patiënten die met perindopril worden behandeld. Kaliumsparende diuretica (zoals spironolacton, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen, of kaliumhoudende zoutvervangers kunnen leiden tot aanzienlijk verhoogde serumkaliumspiegels. Daarom wordt de combinatie van perindopril met de bovengenoemde

geneesmiddelen niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is vanwege gedocumenteerde hypokaliëmie dienen de middelen voorzichtig gebruikt te worden en moeten de serumkaliumspiegels regelmatig gecontroleerd worden.

Lithium:

Er zijn reversibele verhogingen van de serumlithiumconcentraties en toxiciteit (ernstige neurotoxiciteit) gemeld bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers. De combinatie van perindopril met lithium wordt niet aanbevolen. Als de combinatie noodzakelijk blijkt, dienen de serumlithiumspiegels zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

Estramustine:

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

Combinaties waarbij men extra voorzichtig moet zijn:

Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) waaronder aspirine ≥ 3 g/dag:

Indien ACE-remmers gelijktijdig worden toegediend met niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (zoals acetylsalicylzuur bij anti-inflammatoire doseringsschema's, COX-2 remmers en niet selectieve NSAID's), kan een verzwakking van het antihypertensieve effect optreden. Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en NSAID's kan tot een verhoogd risico op verslechtering van de nierfunctie leiden, waaronder een mogelijk acuut nierfalen en een verhoging van de serumkaliumspiegel, vooral bij patiënten met een bestaande, slechte nierwerking. De combinatie moet behoedzaam worden toegediend, vooral bij bejaarden. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd worden en er moet zorg worden besteed aan de nierfunctiecontrole na het starten van de gelijktijdige behandeling, en op geregelde tijdstippen erna.

Antidiabetica (insuline, hypoglykemische sulfonamides):

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 (er is waarschijnlijk een verbetering van de glucosetolerantie met als gevolg daarvan een verminderde behoefte aan insuline).

Combinaties die in aanmerking kunnen komen:

Diuretica:

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

Sympathomimetica:

Sympathomimetica kunnen de antihypertensieve effecten van ACE-remmers verminderen.

Goud:

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

Met betrekking tot amlodipine

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen:

Dantroleen (infusie): bij dieren werden letale ventrikelfibrillatie en cardiovasculaire collaps opgemerkt gepaard gaand met hyperkaliëmie na toediening van verapamil en intraveneuze dantroleen. In verband met het risico van hyperkaliëmie wordt geadviseerd gelijktijdige toediening van calciumkanaalblockers zoals amlodipine te vermijden bij patiënten die gevoelig zijn voor maligne hyperthermie en bij de behandeling van maligne hyperthermie.

Combinaties waarbij men extra voorzichtig moet zijn:

CYP3A4-inductors: er zijn geen gegevens met betrekking tot het effect van CYP3A4-inductors op amlodipine beschikbaar. Het gelijktijdige gebruik van CYP3A4-inductors (d.w.z. rifampicine, Hypericum perforatum) kan een lagere plasmaconcentratie van amlodipine geven. Men dient voorzichtig te zijn met het gebruik van amlodipine samen met CYP3A4-inductors.

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

Combinaties die in aanmerking kunnen komen:

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

Andere combinaties:

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

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

Met betrekking tot COVERAM arg:

Combinaties waarbij men extra voorzichtig moet zijn:

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

Combinaties die in aanmerking kunnen komen:

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

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Gezien de effecten van de afzonderlijke componenten van dit combinatieproduct op zwangerschap en borstvoeding: COVERAM arg wordt niet aangeraden tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. COVERAM arg is gecontraïndiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap. COVERAM arg wordt niet aangeraden tijdens borstvoeding. Men dient daarom te beslissen of men stopt met borstvoeding of dat het gebruik van COVERAM arg wordt gestopt, waarbij men rekening dient te houden met het belang van deze therapie voor de moeder.

Zwangerschap:

Met betrekking tot perindopril

Het gebruik van ACE-remmers wordt niet aangeraden tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Het gebruik van ACE-remmers is 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 vervolgetherapie 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)

Met betrekking tot amlodipine

De veiligheid van amlodipine bij zwangere vrouwen is niet vastgesteld.

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

Borstvoeding:

Met betrekking tot perindopril

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

Met betrekking tot amlodipine

Het is niet bekend of amlodipine wordt uitgescheiden in moedermelk. Een beslissing over het al dan niet doorgaan met het geven van borstvoeding of het al dan niet doorgaan met de behandeling met amlodipine dient te worden genomen, waarbij rekening dient te worden gehouden met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling met amlodipine voor de moeder.

Vruchtbaarheid:

Er zijn meldingen van reversibele biochemische veranderingen in de kop van spermatozoa bij sommige patiënten die behandeld worden met calciumkanaalblockers. Klinische gegevens met betrekking tot het

mogelijke effect van amlodipine op de vruchtbaarheid zijn onvoldoende. In één onderzoek met ratten werden nadelige effecten op de mannelijke vruchtbaarheid gevonden (zie rubriek 5.3).

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten van COVERAM arg op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Amlodipine kan een kleine of matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Wanneer patiënten last hebben van duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid, lusteloosheid of misselijkheid, kan het reactievermogen zijn aangetast. Wees voorzichtig, vooral aan het begin van de behandeling.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden tijdens de behandeling met perindopril of amlodipine, apart toegediend, vastgesteld en ingedeeld volgens de MedDRA-indeling op orgaansysteem en aflopende frequentie: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10000$ tot $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA Systeem Orgaan Klasse	Bijwerkingen	Frequentie	
		Amlodipine	Perindopri l
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen	Leukopenie/neutropenie (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Zeer zelden
	Agranulocytose of pancytopenie (zie rubriek 4.4)	-	Zeer zelden
	Trombocytopenie (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Zeer zelden
	Hemolytische anemie bij patiënten met een congenitale deficiëntie van G-6PDH (zie rubriek 4.4)	-	Zeer zelden
	Daling van hemoglobine en hematocriet	-	Zeer zelden
Immuunsysteem- aandoeningen	Allergische reacties	Zeer zelden	Soms
Voedings- en stofwisselings- stoornissen	Hyperglykemie	Zeer zelden	-
	Hypoglykemie (zie rubrieken 4.4 en 4.5)	-	Niet bekend
Psychische stoornissen	Slapeloosheid	Soms	-
	Stemmingswisselingen (inclusief angst)	Soms	Soms
	Depressie	Soms	-
	Slaapstoornissen	-	Soms
	Verwardheid	Zelden	Zeer zelden
Zenuwstelsel- aandoeningen	Slaperigheid (met name aan het begin van de behandeling)	Vaak	-
	Duizeligheid (met name aan het begin van de behandeling)	Vaak	Vaak
	Hoofdpijn (met name aan het begin van de behandeling)	Vaak	Vaak
	Dysgeusie	Soms	Vaak
	Tremor	Soms	-
	Hypesthesie	Soms	-
	Paresthesie	Soms	Vaak

MedDRA Systeem Orgaan Klasse	Bijwerkingen	Frequentie	
		Amlodipine	Perindopri l
	Syncope	Soms	-
	Hypertonie	Zeer zelden	-
	Perifere neuropathie	Zeer zelden	-
	Vertigo	-	Vaak
Oogaandoeningen	Visuele stoornissen (inclusief diplopie)	Soms	Vaak
Evenwichts- orgaan- en ooraandoeningen	Tinnitus	Soms	Vaak
Hartaandoeningen	Palpataties	Vaak	-
	Angina pectoris	-	Zeer zelden
	Myocardinfarct, mogelijk secundair aan excessieve hypotensie bij patiënten met een verhoogd risico (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Zeer zelden
	Aritmie (inclusief bradycardie, ventrikeltachycardie en atriumfibrillatie)	Zeer zelden	Zeer zelden
Bloedvat- aandoeningen	Opvliegers	Vaak	-
	Hypotensie (en effecten verband houdend met hypotensie)	Soms	Vaak
	Beroerte, mogelijk secundair aan excessieve hypotensie bij patiënten met een verhoogd risico (zie rubriek 4.4)	-	Zeer zelden
	Vasculitis	Zeer zelden	Niet bekend
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen	Dyspneu	Soms	Vaak
	Rinitis	Soms	Zeer zelden
	Hoest	Zeer zelden	Vaak
	Bronchospasmen	-	Soms
	Eosinofiele pneumonie	-	Zeer zelden
Maagdarmsstelsel- aandoeningen	Gingivale hyperplasie	Zeer zelden	-
	Buikpijn, misselijkheid	Vaak	Vaak
	Braken	Soms	Vaak
	Dyspepsie	Soms	Vaak
	Veranderde darmtransit	Soms	-
	Droge mond	Soms	Soms
	Diarree, constipatie	Soms	Vaak
	Pancreatitis	Zeer zelden	Zeer zelden
	Gastritis	Zeer zelden	-
Lever- en galaandoeningen	Hepatitis, geelzucht	Zeer zelden	-
	Hepatitis ofwel cytolytisch of cholestatisch (zie rubriek 4.4)	-	Zeer zelden

MedDRA Systeem Orgaan Klasse	Bijwerkingen	Frequentie	
		Amlodipine	Perindopri l
	Leverenzymen verhoogd (meestal passend bij cholestase)	Zeer zelden	-
Huid- en onderhuid- aandoeningen	Quincke-oedeem	Zeer zelden	-
	Angio-oedeem van het gezicht, de ledematen, lippen, slijmvliezen, tong, glottis en/of larynx (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Soms
	Erythema multiform	Zeer zelden	Zeer zelden
	Alopecie	Soms	-
	Purpura	Soms	-
	Huidverkleuring	Soms	-
	Hyperhidrose	Soms	Soms
	Pruritis	Soms	Vaak
	Huiduitslag, exantheem	Soms	Vaak
	Urticaria	Zeer zelden	Soms
	Syndroom van Stevens-Johnson	Zeer zelden	-
	Exfoliatieve dermatitis	Zeer zelden	-
Fotosensibiliteit	Zeer zelden	-	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen	Gezwellen enkel	Vaak	-
	Artralgie, myalgie	Soms	-
	Spierkrampen	Soms	Vaak
	Rugpijn	Soms	-
Nier- en urineweg- aandoeningen	Micturitiestoornis, nocturie, vaker plassen	Soms	-
	Nierfunctiestoornis	-	Soms
	Acuut nierfalen	-	Zeer zelden
Voortplantings- stelsel- en borstaandoeningen	Impotentie	Soms	Soms
	Gynaecomastie	Soms	-
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	Oedeem	Vaak	-
	Vermoeidheid	Vaak	-
	Borstpijn	Soms	-
	Asthenie	Soms	Vaak
	Pijn	Soms	-
	Malaise	Soms	-
Onderzoeken	Gewichtstoename, gewichtsverlies	Soms	-
	Verhoogde serumbilirubine en leverenzymen	-	Zelden
	Stijgingen van de bloedureum- en serumcreatininespiegels, hyperkaliëmie (zie rubriek 4.4)	-	Niet bekend

Aanvullende informatie met betrekking tot amlodipine

Uitzonderlijke gevallen van extrapiramidaal syndroom zijn gemeld.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering met COVERAM arg bij mensen gerapporteerd.

Voor amlodipine is de ervaring met opzettelijke overdosering bij mensen beperkt.

Symptomen: beschikbare gegevens geven aan dat zware overdosering zou kunnen resulteren in excessieve perifere vasodilatatie en mogelijk reflex tachycardie. Er zijn duidelijke en mogelijk langdurige systemische hypotensie tot en met shock met fatale afloop gerapporteerd.

Behandeling: bij klinisch significante hypotensie als gevolg van overdosering met amlodipine is actieve cardiovasculaire ondersteuning, inclusief frequente controle van hart- en respiratoire functie, hoog plaatsen van extremiteiten en aandacht voor circulerend vloeistofvolume en urineproductie noodzakelijk.

Een vaatvernauwer kan van nut zijn om de vaattonus en bloeddruk te herstellen, op voorwaarde dat het gebruik ervan niet gecontraïndiceerd is. Het intraveneus toedienen van calciumgluconaat kan nuttig zijn om de effecten van de calciumkanaalblokkering om te keren.

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

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

Voor perindopril is de ervaring met overdosering bij mensen beperkt. De symptomen die gepaard gaan met overdosering van ACE-remmers kunnen hypotensie, circulatoire shock, elektrolyt verstoring, nierfalen, hyperventilatie, tachycardie, palpitaties, bradycardie, duizeligheid, angst en hoesten omvatten.

De aanbevolen behandeling voor overdosering is intraveneuze infusie van fysiologische zoutoplossing. Indien hypotensie optreedt, moet de patiënt in de shockpositie worden geplaatst. Indien beschikbaar, kan behandeling met angiotensine II infusie en/of intraveneuze catecholamines ook worden overwogen. Perindopril kan door hemodialyse uit de bloedsomloop worden verwijderd (zie rubriek 4.4). Een behandeling met een pacemaker is geïndiceerd bij therapieresistente bradycardie. De vitale kenmerken, de serumelektrolyten en de creatininespiegels dienen continu gevolgd te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ACE-remmers en calciumkanaalblokkers, ATC-code: C09BB04.

Perindopril:

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

Perindopril werkt via perindoprilaat, de werkzame metabooliet. De andere metaboolieten vertonen *in vitro* geen remming van de ACE-activiteit.

Hypertensie:

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

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

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

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

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

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

Perindopril vermindert de hypertrofie van het linker ventrikel.

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

Patiënten met een stabiele aandoening van de kransslagaders:

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

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

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

Het belangrijkste werkzaamheids criterium was het samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, niet-dodelijk myocardinfarct en/of hartstilstand met succesvolle reanimatie. Behandeling met perindopril tert-butylamine 8 mg (overeenkomend met 10 mg perindopril arginine) eenmaal daags resulteerde in de significante absolute reductie in het primaire eindpunt van 1,9 % (relatieve risico reductie van 20 %, 95 % CI [9,4; 28,6] - p < 0,001).

Bij patiënten met een myocardinfarct en/of coronaire revascularisatie in de voorgeschiedenis was de absolute reductie in het primaire eindpunt 2,2%, wat een relatieve risicoreductie van 22,4 % betekende (95 % CI [12,0; 31,6] – p < 0,001) ten opzichte van placebo.

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.

Amlodipine:

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

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

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

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

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

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

Patiënten met aandoening van de coronaire vaten (CAD):

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

Tabel 1. Incidentie van significante klinische resultaten voor CAMELOT					
<u>Cardiovasculaire incidentpercentages, Aant. (%)</u>				<u>Amlodipine vs. placebo</u>	
Resultaten	Amlodipine	Placebo	Enalapril	Hazard-ratio (95%	P-waarde

				BI	
<u>Primair eindpunt</u>					
Nadelige cardiovasculaire incidenten	<u>110 (16,6)</u>	<u>151 (23,1)</u>	<u>136 (20,2)</u>	<u>0,69 (0,54-0,88)</u>	<u>0,003</u>
<u>Individuele componenten</u>					
Coronaire herversularisatie	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Ziekenhuisopname voor angina	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Niet-fataal MI	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Beroerte of TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Cardiovasculair overlijden	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Ziekenhuisopname voor CHF	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Gereanimeerde hartstilstand	0	4 (0,6)	1 (0,1)	N.v.t.	0,04
Nieuw begin perifere vasculaire ziekte	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Afkortingen: CHF, congestief hartfalen; BI, betrouwbaarheidsinterval; MI, myocardinfarct; TIA, transiënte ischemische aanval.

Gebruik bij patiënten met hartfalen:

Uit hemodynamische studies en op inspanning gebaseerde gecontroleerde klinische onderzoeken onder patiënten met NYHA klasse II-IV hartfalen is gebleken dat Norvasc niet leidde tot klinische verslechtering zoals gemeten via inspanningstolerantie, linkerventrieklejectiefractie en klinische symptomen.

Uit een placebogecontroleerd onderzoek (PRAISE) dat was opgezet om patiënten met NYHA klasse III-IV hartfalen - die digoxine, diuretica en ACE-remmers kregen - te evalueren, is gebleken dat Norvasc niet leidt tot een verhoging van het risico op mortaliteit of gecombineerde mortaliteit en morbiditeit bij hartfalen.

Bij een langdurig placebogecontroleerd vervolgonderzoek (PRAISE-2) naar Norvasc bij patiënten met NYHA III en IV hartfalen zonder klinische symptomen of objectieve bevindingen die wezen op onderliggende ischemische ziekte had Norvasc geen effect op de totale cardiovasculaire mortaliteit. Deze patiënten werden behandeld met stabiele doses ACE-remmers, digitalis en diuretica. Bij dezelfde populatie werd Norvasc geassocieerd met meer meldingen van longoedeem.

Behandeling ter voorkoming van hartaanval trial (ALLHAT):

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

In totaal 33.357 hypertensieve patiënten van 55 jaar of ouder werden gerandomiseerd en opgevolgd gedurende gemiddeld 4,9 jaar. De patiënten hadden minimaal één extra risicofactor voor hart- en vaatziekten (HVZ), waaronder: eerder myocardinfarct of ictus > 6 maanden vóór inschrijving of documentatie van andere atherosclerotische CVD (totaal 51,5 %), type 2 diabetes (36,1 %), HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), linker ventrikel hypertrofie aangetoond via electrocardiogram of echocardiografie (20,9 %), actief sigaretten roken (21,9 %).

Het primair eindpunt was een samenstelling van fataal coronair hartlijden of niet-fataal myocardinfarct. Er was geen significant verschil wat betreft het primaire eindpunt tussen een behandeling op basis van amlodipine en een op basis van chloorthalidon: RR 0,98 (95 % CI (0,90-1,07) p = 0,65). Bij de secundaire eindpunten was de incidentie van hartfalen (onderdeel van een samengesteld gecombineerd cardiovasculair eindpunt) significant hoger in de amlodipine-groep vergeleken met de chloorthalidon-groep (10,2 % vs. 7,7 %, RR 1,38, (95 % CI [1,25-1,52] p < 0,001)). Er was echter geen significant verschil in mortaliteit (ongeacht de oorzaak) tussen een behandeling op basis van amlodipine en een op basis van chloorthalidon, RR 0,96 (95 % CI [0,89-1,02] p = 0,20).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De snelheid en de mate van absorptie van perindopril en amlodipine uit COVERAM arg zijn niet significant verschillend, respectievelijk, van de snelheid en de mate van absorptie van perindopril en amlodipine uit individuele tabletformules.

Perindopril:

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

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

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

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

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 (zie rubriek 4.2). De gebruikelijke medische follow-up moet regelmatige controle van creatinine en kalium omvatten.

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

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

Amlodipine:

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

De biologische beschikbaarheid van amlodipine wordt niet beïnvloed door voedselinname.

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

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Perindopril:

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

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

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

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

Amlodipine:

Reproductieve toxicologie

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

Verminderde vruchtbaarheid

Er was geen effect op de vruchtbaarheid van ratten die werden behandeld met amlodipine (mannetjes gedurende 64 dagen en vrouwtjes 14 dagen vóór de paring) bij doses tot maximaal 10 mg/kg/dag (8 keer* de maximaal aanbevolen dosis voor mensen van 10 mg op basis van mg/m²). Bij een ander onderzoek met ratten waarin de mannelijke ratten gedurende 30 dagen werden behandeld met amlodipinebesilaat in een dosis die vergelijkbaar was met de dosis voor mensen op basis van mg/kg, werd vermindering van het follikel-stimulerende hormoon en testosteron in plasma aangetroffen, evenals vermindering van spermadichtheid en in het aantal volgroeide spermatiden en Sertoli-cellen.

Carcinogenese, mutagenese

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat

Cellulose, microkristallijne (E460)

Silicium, watervrij colloïdaal (E551)

Magnesiumstearaat (E470B)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in goed gesloten verpakking ter bescherming tegen vocht. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5, 7, 10, 14, 20, 28, 30 of 50 tabletten in een polypropyleen container met een LDPE-dosisregulator en een LDPE-dop met een droogmiddel.

Doos met 1 container van 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30 of 50 tabletten.

Doos met 2 containers van 28, 30 of 50 tabletten.

Doos met 3 containers van 30 tabletten.

Doos met 4 containers van 30 tabletten.

Doos met 10 containers van 50 tabletten.

Niet alle genoemde 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

COVERAM arg 5 mg/ 5 mg tabletten	RVG 100139
COVERAM arg 5 mg/ 10 mg tabletten	RVG 100140
COVERAM arg 10 mg/ 5 mg tabletten	RVG 100141
COVERAM arg 10 mg/ 10 mg tabletten	RVG 100142

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

14 mei 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubrieken 4.2 t/m 4.5 en 5.1: 23 februari 2015