1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Coveram 5mg/5mg tabletten
[Coveram 5mg/10mg tabletten]
[Coveram 10mg/5mg tabletten]
[Coveram 10mg/10mg 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 met bekend effect: Lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.
Witte, staafvormige tabletten, 8,5 mm lang en 4,5 mm breed, met 5/5 gegraveerd aan de ene zijde en  aan de andere zijde.
[Witte, vierkantige tabletten, 8 mm lang en 8 mm breed, met 5/10 gegraveerd aan de ene zijde en  aan de andere zijde.]
[Witte, driehoekige tabletten, 9,5 mm x 8,8 mm x 8,8 mm, met 10/5 gegraveerd aan de ene zijde en  aan de andere zijde.]
[Witte, ronde tabletten, 8.5 mm diameter, met 10/10 gegraveerd aan de ene zijde en  aan de andere zijde.]

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Coveram 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

Dosering

Oraal gebruik.
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 worden aangepast of kan individuele titratie met een vrije combinatie worden overwogen.

Speciale populaties

Verminderde nierfunctie en ouderen (zie rubrieken 4.4 en 5.2)
De eliminatie van perindoprilaat is verminderd bij ouderen en bij patiënten met nierfalen. De gebruikelijke medische follow-up omvat regelmatige controle van creatinine en kalium.
Coveram kan worden toegediend bij patiënten met Clcr ≥ 60 ml/min, en is niet geschikt voor patiënten met 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.

Agenomen leverfunctie: zie rubrieken 4.4 en 5.2
Voor patiënten met milde tot matige afgenomen leverfunctie 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 afgenomen leverfunctie, 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 afgenomen leverfunctie. Bij patiënten met ernstige afgenomen leverfunctie dient amlodipine de laagste dosis te worden begonnen en langzaam te worden getitreerd.

Pediatrische patiënten
Coveram 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 of voor 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 met aliskiren-bevattende geneesmiddelen bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan therapie. Coveram mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubrieken 4.4 en 4.5).
- Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken (zie rubriek 4.5).
- Aanzienlijke bilaterale arteria renalis stenose of stenose van de arterie naar één enkele functionerende nier (zie rubriek 4.4).

Met betrekking tot amlodipine:

- Ernstige hypotensie.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof 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 :
Alle contra-indicaties in verband met elke monocomponent, zoals hierboven opgesomd, zijn ook van toepassing op de vaste combinatie van Coveram.

- Overgevoeligheid voor één van de in rubriek 6.1 vermelde 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.

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 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).

De combinatie van perindopril met sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd wegens het verhoogde risico van angio-oedeem (zie rubriek 4.3). Behandeling met sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na het innemen van de laatste dosis perindopril worden ingesteld. Als de behandeling met sacubitril/valsartan wordt gestopt, mag er niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan met de behandeling met perindopril worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.5).
Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met NEP-remmers (bijv. racecadotril), mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en gliptinen (bijv. linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) kan leiden tot een verhoogd risico op angio-oedeem (bijv. zwelling van de luchtwegen of tong, met of zonder ademhalingsstoornis) (zie rubriek 4.5). Voorzorg is geboden bij het instellen van racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en gliptinen (bijv. linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) bij een patiënt die al een ACE-remmer gebruikt.

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

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 procaïnamide, 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 aanbevolen om de witte bloedcellen regelmatig te tellen. De patiënten worden ook verzocht om elk teken van ontsteking te melden (bijv. keelpijn, koorts).

Renovasculaire hypertensie
Er is een verhoogd risico van hypotensie en renale insufficiëntie wanneer patiënten met bilaterale arteria renalis stenose of stenose van de arterie naar één enkele functionerende nier worden behandeld met ACE-remmers (zie rubriek 4.3). Behandeling met diuretica kan een bijdragende factor zijn. Er kan verlies van de nierfunctie optreden met slechts kleine veranderingen in het serumcreatinine, zelfs bij patiënten met unilaterale arteria renalis stenose.

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.

Primair aldosteronisme
Patiënten met primair hyperaldosteronisme zullen in het algemeen niet reageren op antihypertensiva die werken door remming van het renine-angiotensinesysteem. Daarom wordt het gebruik van dit product niet aanbevolen.

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-hypertensieve 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 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.

Verminderde nierfunctie
Bij verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 60 ml/min) wordt een individuele dosistitratie met de monocomponenten aanbevolen (zie rubriek 4.2).
Bij patiënten met verminderde nierfunctie vormen een regelmatige controle van kalium en creatinine onderdeel van de normale medische praktijk (zie rubriek 4.8).
Bij sommige patiënten met bilaterale arteria renalis stenose of stenose van de arterie naar één enkele functionerende 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 renale insufficiëntie. Indien ook renovasculaire hypertensie wordt vastgesteld, bestaat er een verhoogd risico op ernstige hypotensie en renale insufficiëntie. 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 verminderde nierfunctie.

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 een aangepaste 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 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. ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken omdat ze de afgifte van aldosteron remmen. Het effect is doorgaans niet significant bij patiënten met een normale nierfunctie. 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, triamtereen of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers gebruiken, of patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken die gepaard gaan met verhogingen van de serumkaliumspiegel (bijv. heparine, cotrimoxazol, ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol) en met name aldosteron-antagonisten of angiotensinereceptorblokkers. 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. Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers dienen voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten die ACE-remmers gebruiken, en de serumkaliumspiegel en nierfunctie dienen gecontroleerd te worden. 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.

Hartfalen
Patiënten met hartfalen moeten behoedzaam worden behandeld.
Tijdens een lange termijn placebogecontroleerd 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 calciumkanaalblokkers, inclusief amlodipine, bij patiënten met congestief hartfalen, daar zij het risico van toekomstige cardiovasculaire incidenten en mortaliteit kunnen verhogen.

Leverfalen
De halfwaardetijd van amlodipine wordt verlengd en AUC-waarden zijn hoger bij patiënten met afgenomen leverfunctie; 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 afgenomen leverfunctie kan trage dosistitratie en zorgvuldig monitoren nodig zijn.

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

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

Met betrekking tot Coveram

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

Voorzorgen bij gebruik

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

Interacties
Gelijktijdig gebruik van Coveram met lithium, kaliumsparende geneesmiddelen of kaliumsupplementen, of dantroleen is niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

4.5 Interacties 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).

Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd omdat dit het risico op angio-oedeem verhoogt (zie rubriek 4.3 en 4.4). Sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na het innemen van de laatste dosis perindopril worden gestart. Perindopril-therapie mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.4).
Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en gliptinen (bijv. linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) kan leiden tot een verhoogd risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die hyperkaliëmie induceren

Hoewel de serumkaliumspiegel doorgaans binnen normale grenswaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met Coveram behandeld worden.Sommige geneesmiddelen of therapeutische klassen kunnen het optreden van hyperkaliëmie verhogen: aliskiren, kaliumzouten, kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamtereen of amiloride), ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten, NSAID's, heparinen, immunosuppressiva zoals ciclosporine of tracolimus, trimethoprim en cotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), aangezien bekend is dat trimethoprim werkt als een kaliumsparend diureticum zoals amiloride. De combinatie van deze geneesmiddelen verhoogt het risico op hyperkaliëmie. Daarom wordt de combinatie van Coveram en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Indien gelijktijdig gebruik aangewezen is, moeten ze met voorzorg en frequente controle van de serumkaliumspiegel gebruikt worden.

Gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

Aliskiren
Bij patiënten met diabetes of verminderde nierfunctie neemt het risico op hyperkaliëmie, verslechtering van de nierfunctie en cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit toe.

Extracorporale behandelingen
Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken, zoals dialyse of hemofiltratie met bepaalde hogefluxmembranen (bijv. polyacrylonitrilmembranen) en aferese van lagedichtheidlipoproteïne met dextraansulfaat wegens verhoogd risico van ernstige anafylactoïde reacties (zie rubriek 4.3). Als een dergelijke behandeling noodzakelijk is, moet het gebruik van een ander type dialysemembraan of een andere klasse van antihypertensiva worden overwogen.

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4)

Aliskiren
Bij andere patiënten dan patiënten met diabetes of verminderde nierfuncties, neemt het risico op hyperkaliëmie, verslechtering van de nierfunctie en van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit toe.

Gelijktijdige behandeling met ACE-remmer en angiotensinereceptorblokker
In de literatuur is gerapporteerd dat bij patiënten met vastgestelde atherosclerotische ziekte, hartfalen, of bij diabetes met eindorgaanbeschadiging, gelijktijdige behandeling met ACE-remmer en angiotensine-receptorblokker in verband is gebracht met een hogere frequentie van hypotensie, syncope, hyperkaliëmie en verslechtering van de nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel renine-angiotensine-aldosteronsysteemagens. Dubbele blokkade (bijv. door het combineren van een ACE-remmer met een angiotensine II receptorantagonist) dient beperkt te blijven tot individueel gedefinieerde gevallen met nauwlettend controleren van de nierfunctie, kaliumspiegels en bloeddruk.

Estramustine
Risico van toegenomen bijwerkingen zoals angioneurotisch oedeem (angio-oedeem).

Kaliumsparende diuretica (bijv. triamtereen en amiloride) of kalium zouten
Hyperkaliëmie (mogelijk dodelijk), met name samen met verminderde nierfunctie (additieve hyperkaliëmische effecten).
De combinatie van perindopril met de bovengenoemde geneesmiddelen wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Als gelijktijdig gebruik toch is geïndiceerd, dienen de middelen voorzichtig gebruikt te worden en moeten de serumkaliumspiegels regelmatig gecontroleerd worden. Voor gebruik van spironolacton bij hartfalen, zie hieronder.

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).

Combinaties waarbij men extra voorzichtig moet zijn
Antidiabetica (insulinen, orale hypoglycaemica)
Epidemiologische onderzoeken hebben aangetoond dat gelijktijdige toediening van ACE-remmers en antidiabetica (insuline, orale hypoglycaemica) een verhoogd bloed-glucose-verlagend effect kan veroorzaken met een risico op hypoglykemie. Het optreden van dit verschijnsel leek waarschijnlijker tijdens de eerste weken van combinatiebehandeling en bij patiënten met verminderde nierfunctie.

Niet-kaliumsparende diuretica
Patiënten die diuretica gebruiken en met name die patiënten met een volume- en/of zoutdepletie kunnen na aanvang van de behandeling met een ACE-remmer excessieve verlaging van de bloeddruk ondervinden. De mogelijkheid van hypotensieve effecten kan worden verminderd door te stoppen met het diureticum, of door het volume of de zoutopname te verhogen voorafgaand aan het instellen van behandeling met lage en progressieve doses perindopril.
Bij arteriële hypertensie: wanneer eerdere behandeling met diuretica zout-/volumedepletie kan hebben veroorzaakt, moet hetzij worden gestopt met het diureticum alvorens te beginnen met de ACE-remmer, in welk geval een niet-kaliumsparend diureticum daarna opnieuw kan worden geïntroduceerd of moet de ACE-remmer worden gestart met een lage dosis en progressief worden verhoogd.
Bij met diureticum behandeld congestief hartfalen, dient de ACE-remmer te worden gestart op een zeer lage dosering, mogelijk na het verlagen van

de dosering van het samengaande niet-kaliumsparende diureticum.
In alle gevallen moet de nierfunctie (creatininespiegels) worden gecontroleerd tijdens de eerste paar weken van behandeling met ACE-remmers.

Kaliumsparende diuretica (eplerenon, spironolacton)
Met eplerenon of spironolacton in doses tussen 12,5 mg en 50 mg per dag en lage doses ACE-remmers:
Bij de behandeling van hartfalen klasse II-IV (NYHA) met een ejectiefractie <40 % en eerdere behandeling met ACE-remmers en luidiuretica, is er risico op hyperkaliëmie, mogelijk letaal, met name als er geen aandacht wordt geschonken aan de voorschrijfaanbevelingen voor deze combinatie. Controleer, alvorens aan te vangen met de combinatie, op de afwezigheid van hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie.
Nauwlettend monitoren van kaliëmie en creatininemie wordt aanbevolen, in de eerste maand van de behandeling eens per week en daarna maandelijks.

Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) waaronder acetylsalicylzuur ≥ 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.

<u>*Combinaties die enige zorg vereisen*</u>

Sympathomimetica
Sympathomimetica kunnen de antihypertensieve effecten van ACE-remmers verminderen.

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

<u>*Met betrekking tot amlodipine*</u>

<u>*Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen*</u>
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 calciumkanaalblokkers zoals amlodipine te vermijden bij patiënten die gevoelig zijn voor maligne hyperthermie en bij de behandeling van maligne hyperthermie.

<u>*Combinaties waarbij men extra voorzichtig moet zijn*</u>
CYP3A4-inductors: Bij gelijktijdige toediening van bekende inductoren van CYP3A4 kan de plasmaconcentratie van amlodipine variëren. Daarom dient de bloeddruk bewaakt te worden en dosisregulering overwogen te worden, zowel tijdens als na gelijktijdige medicatie, in het bijzonder met sterke CYP3A4-inductoren (bv. rifampicine, Hypericum perforatum).

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

Er is een verhoogd risico op hypotensie bij patiënten die claritromycine met amlodipine ontvangen. Nauwlettend toezicht op patiënten is aanbevolen wanneer amlodipine gelijktijdig met claritromycine wordt toegediend.

<u>*Combinaties die in aanmerking kunnen komen*</u>
De bloeddrukverlagende effecten van amlodipine dragen bij aan de bloeddrukverlagende effecten van andere geneesmiddelen met antihypertensieve eigenschappen.

Tacrolimus
Er is een risico op verhoogde concentraties van tacrolimus in het bloed wanneer het gelijktijdig met amlodipine wordt toegediend. Om toxiciteit van tacrolimus te vermijden, zijn regelmatige controles van de tacrolimusconcentratie in het bloed en eventuele aanpassing van de tacrolimusdosering vereist bij de toediening van amlodipine aan patiënten die met tacrolimus worden behandeld.

Remmers van het mechanistisch doel van rapamycine (mTOR-remmers)
mTOR-remmers zoals sirolimus, temsirolimus en everolimus zijn CYP3A-substraten. Amlodipine is een zwakke CYP3A-remmer. Bij gelijktijdig gebruik van mTOR-remmers kan amlodipine de blootstelling aan mTOR-remmers verhogen.

Ciclosporine
Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar interacties tussen ciclosporine en amlodipine bij gezonde vrijwilligers of andere populaties, met uitzondering van niertransplantatiepatiënten, bij wie wisselende toenamen van de dalconcentraties (gemiddeld 0-40%) van ciclosporine werden waargenomen. Monitoring van de ciclosporineconcentraties dient te worden overwogen bij niertransplantatiepatiënten die amlodipine gebruiken; indien nodig moet de dosis ciclosporine worden verlaagd.

Simvastatine
Gelijktijdige toediening van meervoudige doses van 10 mg amlodipine en 80 mg simvastatine leidde tot een toename van 77% van de blootstelling aan simvastatine in vergelijking met de afzonderlijke toediening van simvastatine. Bij patiënten die amlodipine gebruiken, dient de dosis simvastatine te worden beperkt tot 20 mg per dag.

<u>*Andere combinaties*</u>
Tijdens klinische interactie-onderzoeken had amlodipine geen effect op de farmacokinetica van atorvastatine, digoxine of warfarine.

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.

<u>*Met betrekking tot Coveram:*</u>

Combinaties waarbij men extra voorzichtig moet zijn

Baclofen:

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

Combinaties die in aanmerking kunnen komen

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Gezien de effecten van de afzonderlijke componenten van dit combinatieproduct op zwangerschap en borstvoeding: Coveram wordt niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Coveram is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap. Coveram wordt niet aanbevolen tijdens borstvoeding. Men dient daarom te beslissen of men stopt met borstvoeding of dat het gebruik van Coveram 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 tijdens het eerste trimester van de zwangerschap wordt niet aangeraden (zie rubriek 4.4). Het gebruik van ACE-remmers is gecontraïndiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Epidemiologisch bewijs in verband met het risico op teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap is niet conclusief; een lichte risicotoename kan echter niet worden uitgesloten. Tenzij het essentieel wordt geacht om de behandeling met ACE-remmers voort te zetten moeten patiënten die een zwangerschap plannen overschakelen op alternatieve antihypertensieve behandelingen die een bewezen veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap hebben. Wanneer een zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk worden stopgezet en, indien raadzaam, moet een alternatieve behandeling worden gestart.
Blootstelling aan ACE-remmers tijdens het tweede en derde trimester blijkt foetotoxiciteit bij de mens te veroorzaken (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 met ultrageluid te controleren.
Baby's wiens moeders ACE-remmers hebben genomen moeten nauwlettend op hypotensie worden gecontroleerd (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 namen wanner het gaat om het voeden van pasgeborenen of vroeg geborenen.

Met betrekking tot amlodipine
Amlodipine wordt uitgescheiden in moedermelk. Het deel van de aan de moeder toegediende dosis dat de zuigeling binnenkrijgt wordt geschat met een interkwartiel bereik van 3-7%, met een maximum van 15%. Het effect van amlodipine op zuigelingen is niet bekend. 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
Met betrekking tot perindopril
Er was geen effect op de reproductieve prestatie of vruchtbaarheid.

Met betrekking tot amlodipine
Er zijn meldingen van reversibele biochemische veranderingen in de kop van spermatozoa bij sommige patiënten die behandeld worden met calciumkanaalblokkers. 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 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

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequente bijwerkingen gerapporteerd bij afzonderlijk gebruik van perindopril en amlodipine zijn: oedeem, somnolentie, duizeligheid, hoofdpijn (met name in het begin van de behandeling), dysgeusie, paresthesie, gezichtsstoornissen (waaronder diplopie), tinnitus, vertigo, palpitaties, opvliegers, hypotensie (met daaraan gerelateerde effecten), dyspneu, hoesten, buikpijn, misselijkheid, braken, dyspepsie, verandering van stoelgang, diarree, constipatie, pruritus, rash, exantheem, zwelling van gewrichten (enkels), spierkrampen, vermoeidheid en asthenie.

b. Getabelleerde lijst van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden tijdens klinische onderzoeken naar en/of bij post-marketinggebruik van afzonderlijk toegediende perindopril of amlodipine waargenomen, en ingedeeld volgens de MedDRA-indeling op orgaansysteem en aflopende frequentie:
Zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100 tot < 1/10); soms (≥ 1/1000 tot < 1/100); zelden (≥ 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	**Perindopril**
Infecties en paracitaire aandoeningen	Rhinitis	Soms	Zeer zelden
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Eosinofilie	-	Soms*
	Leukopenie/neutropenie (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Zeer zelden
	Agranulocytose of pancytopenie (zie rubriek 4.4)	-	Zeer zelden
	Trombocytopenie (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Zeer zelden
	Enzymspecifieke hemolytische anemie bij patiënten met een congenitale deficiëntie van G-6PDH (zie rubriek 4.4)	-	Zeer zelden
Immuunsysteem-aandoeningen	Hypersensitiviteit	Zeer zelden	Soms
Endocriene aandoeningen	Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)	-	Zelden
Voedings- en stofwisselings-stoornissen	Hypoglykemie (zie rubriek 4.4 en 4.5)	-	Soms*
	Hyperkaliëmie, reversibel na beëindiging van behandeling (zie rubriek 4.4)	-	Soms*
	Hyponatriëmie	-	Soms*
	Hyperglykemie	Zeer zelden	
Psychische stoornissen	Slapeloosheid	Soms	-
	Veranderde stemming (inclusief angst)	Soms	Soms

	Depressie	Soms	Soms*
	Slaapstoornissen	-	Soms
Zenuwstelsel-aandoeningen	Slaperigheid (met name aan het begin van de behandeling)	Vaak	Soms*
	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
	Syncope	Soms	Soms*
	Verwardheid	Zelden	Zeer zelden
	Hypertonie	Zeer zelden	-
	Perifere neuropathie	Zeer zelden	-
	Cerebrovasculair accident, mogelijk secundair aan excessieve hypotensie bij hoogrisicopatiënten (zie rubriek 4.4)	-	Zeer zelden
	Extrapiramidale stoornis (extrapiramidaal syndroom)	Niet bekend	-
Oogaandoeningen	Visuele stoornissen	Vaak	Vaak
	Diplopie	Vaak	-
Evenwichts-orgaan- en ooraandoeningen	Tinnitus	Soms	Vaak
	Vertigo	-	Vaak
Hartaandoeningen	Palpitaties	Vaak	Soms*
	Tachykardie	-	Soms*
	Angina pectoris (zie rubriek 4.4)	-	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)	Soms	Zeer zelden
Bloedvat-aandoeningen	Opvliegers	Vaak	Zelden*
	Hypotensie (en effecten verband houdend met hypotensie)	Soms	Vaak
	Vasculitis	Zeer zelden	Soms*
	Raynaud-fenomeen	-	Niet bekend
Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Dyspneu	Vaak	Vaak
	Hoest	Soms	Vaak
	Bronchospasmen	-	Soms
	Eosinofiele pneumonie	-	Zeer zelden
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Gingivale hyperplasie	Zeer zelden	-
	Buikpijn	Vaak	Vaak

	Misselijkheid	Vaak	Vaak
	Braken	Soms	Vaak
	Dyspepsie	Vaak	Vaak
	Verandering van stoelgang	Vaak	-
	Droge mond	Soms	Soms
	Diarree	Vaak	Vaak
	Constipatie	Vaak	Vaak
	Pancreatitis	Zeer zelden	Zeer zelden
	Gastritis	Zeer zelden	-
Lever- en galaandoeningen	Hepatitis, geelzucht	Zeer zelden	-
	Hepatitis, ofwel cytolitisch ofwel cholestatisch (zie rubriek 4.4)	-	Zeer zelden
	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 multiforme	Zeer zelden	Zeer zelden
	Alopecie	Soms	-
	Purpura	Soms	-
	Huidverkleuring	Soms	-
	Hyperhidrose	Soms	Soms
	Pruritis	Soms	Vaak
	Huiduitslag, exantheem	Soms	Vaak
	Urticaria (zie rubriek 4.4)	Soms	Soms
	Fotosensitiviteitsreacties	Zeer zelden	Soms*
	Pemfigoïd	-	Soms*
	Verergering van psoriasis	-	Zelden
	Syndroom van Stevens-Johnson	Zeer zelden	-
	Exfoliatieve dermatitis	Zeer zelden	-
	Toxische epidermale necrolyse	Niet bekend	-
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zwelling van gewrichten (enkels)	Vaak	-
	Artralgie	Soms	Soms*
	Myalgie	Soms	Soms*
	Spierspasmen	Vaak	Vaak
	Rugpijn	Soms	-
Nier- en urineweg-aandoeningen	Mictiestoornis, nocturie, pollakisurie	Soms	-

	Nierfalen	-	Soms
	Acuut nierfalen	-	Zelden
	Anurie/oligurie		Zelden*
Voortplantings-stelsel- en borstaandoeningen	Erectiestoornis	Soms	Soms
	Gynaecomastie	Soms	-
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Oedeem	Zeer vaak	-
	Perifeer oedeem	-	Soms*
	Vermoeidheid	Vaak	-
	Pijn in de borst	Soms	Soms*
	Asthenie	Vaak	Vaak
	Pijn	Soms	-
	Malaise	Soms	Soms*
	Pyrexie		Soms*
Onderzoeken	Toegenomen gewicht, afgenomen gewicht	Soms	-
	Verhoogd bloedureum	-	Soms*
	Verhoogd bloedcreatinine	-	Soms*
	Verhoogd bloedbilirubine	-	Zelden
	Verhoogd leverenzym	-	Zelden
	Verminderd hemoglobine en hematocriet	-	Zeer zelden
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Vallen	-	Soms*

** Frequentie berekend aan de hand van klinische trials voor bijwerkingen die werden opgemerkt aan de hand van spontane rapportage*

Melding van vermoedelijke bijwerkingen:
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website : www.eenbijwerkingmelden.be
E-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering met Coveram 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 reflextachycardie. Er zijn duidelijke en mogelijk langdurige systemische hypotensie tot en met shock met fatale afloop gerapporteerd.

Niet-cardiogeen longoedeem is zelden gemeld als gevolg van een overdosis amlodipine die zich kan manifesteren met een vertraagde aanvang (24-48 uur na inname) en waarbij beademingsondersteuning nodig is. Vroegtijdige reanimatiemaatregelen (inclusief vochtophoping) om de perfusie en het hartminuutvolume op peil te houden, kunnen precipiterende factoren zijn.

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

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

Werkingsmechanisme
Perindopril is een remmer van het enzym (Angiotensin Converting Enzym ACE), dat angiotensine I omzet in angiotensine II. Het omzettingsenzym 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 inactiveert, 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 metaboliet. De andere metabolieten vertonen *in vitro* geen remming van de ACE-activiteit.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
Hypertensie
Perindopril is werkzaam bij alle vormen van hypertensie: mild, matig, ernstig; zowel bij liggen als bij staan werd een daling van de systolische en diastolische arteriële bloeddruk waargenomen.
Perindopril vermindert de perifere vasculaire weerstand, waardoor de bloeddruk daalt. De perifere doorbloeding neemt toe, de hartfrequentie stijgt echter niet.

De nierdoorbloeding neemt in de regel toe, terwijl de glomerulaire filtratie snelheid (GFR) gewoonlijk gelijk blijft.
De antihypertensieve werking van een enkelvoudige dosis ligt maximaal tussen de 4 en 6 uur en houdt gedurende minstens 24 uur aan: de daleffecten zijn ongeveer 87-100 % van de piekeffecten.
De bloeddrukdaling treedt snel op. Bij patiënten die reageren, wordt er een normalisatie bereikt binnen één maand en deze blijft bestaan zonder het optreden van tachyfylaxie.
Het stopzetten van de behandeling leidt niet tot een reboundeffect.
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.

Stabiele coronaire hartziekte
De EUROPA-studie was een multicenter, internationaal, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek dat 4 jaar heeft

geduurd.
Twaalfduizend tweehonderd en achttien (12218) patiënten ouder dan 18 jaar werden gerandomiseerd op perindopril tert-butylamine 8 mg (overeenkomend met 10 mg perindopril arginine) (n = 6110) of placebo (n = 6108) gezet.
De onderzoekpopulatie had bewezen coronair vaatlijden zonder bewijs van klinische verschijnselen van hartfalen. 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 werkzaamheidscriterium was het samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, niet-dodelijk myocardinfarct en/of hartstilstand met succesvolle reanimatie. Behandeling met perindopril tert-butylamine 8 mg (overeenkomend met 10 mg perindopril arginine) eenmaal daags resulteerde in de significante absolute reductie in het primaire eindpunt van 1,9 % (relatieve risico reductie van 20 %, 95 % 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
Werkingsmechanisme
Amlodipine is een calciumionantagonist van de dihydropyridine-groep (langzame kanaalblokker of calciumionantagonist) en remt de transmembrane influx van calciumionen in de hartspiercel en in de gladde spiercellen van hart en bloedvaten.

Het mechanisme van de antihypertensieve werking van amlodipine is te verklaren door het directe spasmolytische effect op de gladde spiercellen van de bloedvaten. Het exacte mechanisme waardoor amlodipine angina pectoris verlicht, is niet precies en volledig bekend, maar de volgende twee 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 dezuurstoftoevoer naar het myocard bij patiënten met een spasme van de kransslagader (Prinzmetal of variant-angina).

Klinische werkzaamheid en veiligheid
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.

Coronaire hartziekten (CHZ)
De werkzaamheid van amlodipine bij preventie van klinische incidenten bij patiënten met coronaire hartziekte (CHZ) is geëvalueerd in een onafhankelijk, multicentrum, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd 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 CHZ.

Tabel 1. Incidentie van significante klinische resultaten voor CAMELOT					
Cardiovasculaire incidentpercentages, Aant. (%)				Amlodipine vs. placebo	
Resultaten	Amlodipine	Placebo	Enalapril	Hazard-ratio (95% BI)	*P*-waarde
Primair eindpunt Nadelige cardiovasculaire incidenten	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	,003
Individuele componenten Coronaire hervascularisatie Ziekenhuisopname voor angina Niet-fataal MI Beroerte of TIA Cardiovasculair overlijden Ziekenhuisopname voor CHF Gereanimeerde hartstilstand Nieuw begin perifere vasculaire ziekte	 78 (11,8) 51 (7,7) 14 (2,1) 6 (0,9) 5 (0,8) 3 (0,5) 0 5 (0,8)	 103 (15,7) 84 (12,8) 19 (2,9) 12 (1,8) 2 (0,3) 5 (0,8) 4 (0,6) 2 (0,3)	 95 (14,1) 86 (12,8) 11 (1,6) 8 (1,2) 5 (0,7) 4 (0,6) 1 (0,1) 8 (1,2)	 0,73 (0,54-0,98) 0,58 (0,41-0,82) 0,73 (0,37-1,46) 0,50 (0,19-1,32) 2,46 (0,48-12,7) 0,59 (0,14-2,47) N.v.t. 2,6 (0,50-13,4)	 ,03 ,002 ,37 ,15 ,27 ,46 ,04 ,24

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

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, linkerventrikelejectiefractie 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 elektrocardiogram 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 zijn niet significant verschillend, respectievelijk, van de snelheid en de mate van absorptie van perindopril en amlodipine uit individuele tabletformules.

Perindopril
Absorptie
Na orale toediening is de absorptie van perindopril snel en de piekconcentratie binnen 1 uur volledig. De plasmahalfwaardetijd van perindopril is 1 uur.
Perindopril is een prodrug. Zevenentwintig procent van de toegediende dosis perindopril bereikt de bloedbaan in de vorm van de actieve metaboliet perindoprilaat. Behalve het actieve perindoprilaat ontstaan nog vijf andere metabolieten uit perindopril, alle inactief. De maximale plasmaconcentratie van perindoprilaat wordt binnen 3 tot 4 uur bereikt.
Aangezien de inname van voedsel de omzetting in perindoprilaat, en daarmee de biologische beschikbaarheid, vermindert, moet perindopril arginine 's morgens voor de maaltijd oraal worden toegediend als enkelvoudige eenmaaldaagse dosis.
Er is een lineair verband aangetoond tussen de dosis perindopril en de blootstelling in het plasma.

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

Eliminatie
Perindoprilaat 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.

Ouderen, hartfalen en nierfalen
De eliminatie van perindoprilaat 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.

Afgenomen leverfunctie
De klaring van perindoprilaat 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 perindoprilaat vermindert echter niet. Dosisaanpassing is daarom niet nodig (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Amlodipine

Absorptie, distributie en plasma-eiwitbinding
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.

Biotransformatie/eliminatie
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.

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.

Afgenomen leverfunctie
Er zijn zeer beperkte klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot toediening van amlodipine bij patiënten met afgenomen leverfunctie.
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. De vruchtbaarheid werd noch bij mannelijke, noch bij vrouwelijke ratten aangetast.

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

De container zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5, 7, 10, 14, 20, 28, 30 of 50 tabletten in een polypropyleen tablettencontainer 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.
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Servier Benelux N.V.
Bergensesteenweg 1424
1070 Brussel
België

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

Coveram 5mg/5mg tabletten : BE317852
Coveram 5mg/10mg tabletten : BE317861
Coveram 10mg/5mg tabletten : BE317877
Coveram 10mg/10mg tabletten : BE317886

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

13 mei 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 03/2026