Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/472/biofleks-20meq-l-kclyuzde-5dek-100-ml-solusyo
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/B05BB02

# KISA ÜRÜN BİLGİSİ

## 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PERİDAY 4 mg film kaplı tablet

## 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

**Etkin madde:**

Perindopril erbumin monohidrat* 4,163 mg

*4 mg Perindopril erbumin'e eşdeğer

**Yardımcı maddeler:**

| | |
|---|---|
| Mannitol (E421) | 86,637 mg |
| Sodyum nişasta glikolat | 6,000 mg |
| Sodyum karbonat anhidr | 0,500 mg |
| Lesitin (soya (E322)) | 0,080 mg |

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

## 3. FARMASÖTİK FORMU

Film kaplı tablet

Beyaza yakın, oblong, bikonveks, film kaplı tabletler

## 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

### 4.1. Terapötik endikasyonlar

- Hipertansiyon: Hipertansiyon tedavisi
- Konjestif kalp yetmezliği
- Serebrovasküler hastalık hikayesi olan hastalarda tekrarlayan inmeden korunmada indapamid ile birlikte kombine olarak kullanılır.
- Stabil koroner arter hastalığı: Stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda konvansiyonel tedaviye ilave kullanılan perindopril, kardiyak olayları azaltmada endikedir.

### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

**Pozoloji:** Doz, hasta profili ve kan basıncı yanıtına göre bireysel olmalıdır (bakınız bölüm 4.4).

**Uygulama sıklığı ve süresi:** PERİDAY'in sabahları günlük tek doz olarak, yemeklerden önce alınması önerilmektedir.

**Uygulama şekli:** Oral kullanım içindir.

Hipertansiyon

PERİDAY, tekli tedavide veya diğer antihipertansif ilaç sınıfları ile birlikte kombine tedavide kullanılabilir.

Önerilen başlangıç dozu sabahları alınmak üzere 4 mg'dır.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivitesi yüksek olan hastalarda (özellikle, renovasküler hipertansiyon, tuz ve/veya volüm kaybı, kardiyak dekompansasyon veya şiddetli hipertansiyon) başlangıç dozundan sonra kan basıncında aşırı bir düşüş meydana gelebilir. Bu tür hastalarda başlangıç dozu olarak 2 mg önerilmektedir ve tedaviye başlama tıbbi gözetim altında yapılmalıdır.

Başlangıç tedavisinin ilk ayından sonra doz, günde tek seferde 8 mg'a çıkarılabilir.

PERİDAY tedavisine başlanmasının ardından semptomatik hipotansiyon oluşabilir; bu daha çok, aynı zamanda ya da yakın zamana kadar diüretiklerle tedavi gören hastalarda olur. Bu hastalarda tuz ve/veya volüm kaybı olabileceğinden dikkatli olunmalıdır.

Eğer mümkünse PERİDAY tedavisine başlanmadan 2 – 3 gün önce, diüretik tedavisi sona erdirilmelidir (bakınız bölüm 4.4).

Diüretik tedavisi kesilemeyen hipertansif hastalarda, PERİDAY tedavisi 2 mg ile başlatılmalıdır. Renal fonksiyonlar ve serum potasyum değerleri takip edilmelidir. Daha sonraki PERİDAY dozları kan basıncı yanıtına göre ayarlanmalıdır. Eğer gerekiyorsa, diüretik tedavisine devam edilebilir.

Konjestif kalp yetmezliği tedavisinde:

PERİDAY'in, potasyum tutucu olmayan diüretik ve/veya digoksin ve/veya beta bloker ile birlikte yakın tıbbi gözetim altında sabahları alınan 2 mg'lık tavsiye edilen dozu ile verilmesi tavsiye edilir. Eğer tolere edilebilirse, doz 2 haftadan az olmayacak aralıklarla, 2 mg'lık artışlarla günde bir kez 4 mg'a yükseltilebilir. Doz ayarlaması hastanın kişisel klinik cevabına dayanmalıdır.

Şiddetli kalp yetmezliğinde ve yüksek riskte olduğu düşünülen başka hastalarda (renal fonksiyon bozukluğu olan ve elektrolit bozuklukları olmaya eğilimli hastalarda, diüretiklerle ve/veya vazodilator ajanlarla eş zamanlı tedavi alan hastalarda) tedavi dikkatli gözetim altında başlatılmalıdır (bakınız bölüm 4.4).

Yüksek semptomatik hipotansiyon riskindeki hastalarda (tuz azalması olan hiponatremili veya hiponatremisiz hastalarda, hipovolemili hastalarda veya güçlü diüretik tedavi alan hastalarda) eğer mümkünse perindopril ile tedavi öncesi bu şartlar düzeltilmelidir. PERİDAY ile hem tedavi öncesi hem de tedavi sırasında kan basıncı, renal fonksiyon ve serum potasyum yakından izlenmelidir (bakınız bölüm 4.4).

Stabil koroner arter hastalığı:

PERİDAY'e iki hafta boyunca günde tek doz 4 mg olarak başlanmalı, eğer 4 mg hasta tarafından iyi tolere ediliyorsa renal fonksiyonlarına bağlı olarak doz, günde bir defa 8 mg'a çıkarılmalıdır.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği olan hastalarda dozaj ayarlaması Tablo 1'de gösterildiği gibi kreatinin klerensine bağlı olarak yapılmalıdır.

Tablo 1: Böbrek yetmezliğinde dozaj ayarlaması

| **Kreatinin klerensi (mL/dak)** | **Önerilen doz** |
|---|---|
| $Cl_{CR} \geq 60$ | 4 mg/gün |
| $30 < Cl_{CR} < 60$ | 2 mg/gün |
| $15 < Cl_{CR} < 30$ | iki günde bir 2 mg |
| Hemodiyaliz hastaları* | |
| $Cl_{CR} < 15$ | diyaliz gününde 2 mg |

* Perindoprilat'ın diyaliz klerensi 70 mL/dak'dır.
Hemodiyalizdeki hastalar için, doz diyalizden sonra verilmelidir.

**Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur (bakınız bölüm 4.4 ve 5.2).

**Pediyatrik popülasyon:**

Perindoprilin çocuklardaki ve ergenlerdeki (18 yaşından küçüklerde) etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir. Dolayısıyla, çocuklarda ve ergenlerde kullanımı önerilmemektedir.

**Geriyatrik popülasyon:**

Hipertansiyonu olan yaşlı hastalarda tedaviye 2 mg dozu ile başlanılmalıdır. Doz, eğer gerekliyse renal fonksiyonun cevabına bağlı olarak aşamalı şekilde bir ay sonra 4 mg'a, daha sonra da 8 mg'a yükseltilebilir (bkz. Tablo 1).

Stabil koroner arter hastalığı olan yaşlı hastalarda, renal fonksiyonlara (bakınız Tablo 1 "Böbrek yetmezliğinde dozaj ayarlaması'') bağlı olarak dozu günde 8 mg'a çıkarmadan önce bir hafta boyunca günde bir defa 2 mg, sonraki hafta günde bir defa 4 mg verilmelidir. Doz sadece bir önceki düşük doz iyi tolere edildiği takdirde artırılmalıdır.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

- Perindoprile, tablet içeriğindeki yardımcı maddelerden birine veya herhangi bir diğer Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ADE) inhibitörüne karşı aşırı duyarlılık
- Özgeçmişte ADE inhibitörü kullanımına bağlı anjiyoödem öyküsü
- Kalıtsal veya idiyopatik anjiyoödem
- Bilateral renal arter stenozu veya fonksiyonel böbrekte renal arter stenozu
- Hiperkalemi
- Gebeliğin 2. ve 3. trimesterleri (bakınız bölüm 4.4 ve 4.6)
- Laktasyon
- PERİDAY soya yağı ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan kişiler bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Stabil koroner arter hastalığı:

Perindopril ile tedavinin ilk ayında stabil olmayan angina pektoris (majör veya değil) görülmesi halinde tedaviye devam etmeden önce dikkatli bir fayda/risk değerlendirmesi yapılmalıdır.

Hipotansiyon:

ADE inhibitörleri kan basıncında düşüşe sebep olabilirler. Semptomatik hipotansiyon, komplikasyonsuz hipertansif hastalarda nadiren görülür. Diüretik tedavisi, diyette tuz kısıtlaması, diyaliz, diyare veya kusma gibi nedenlerle volüm kaybı olan hastalarda veya

şiddetli renine-bağlı hipertansiyonu olan hastalarda ise görülmesi daha olasıdır (bakınız bölüm 4.5 ve 4.8). Semptomatik kalp yetmezliği olan hastalarda, böbrek yetmezliğine bağlı olsun ya da olmasın, semptomatik hipotansiyon gözlenmiştir. Bu olayın, yüksek dozda kıvrım diüretikleri kullanımı, hiponatremi veya fonksiyonel böbrek yetmezliği sebebiyle daha şiddetli derecede kalp yetmezliği olan hastalarda görülme ihtimali daha yüksektir. Yüksek semptomatik hipotansiyon riski olan hastalarda, tedavinin başlangıcı ve doz ayarlaması yakından takip edilmelidir (bakınız bölüm 4.2 ve 4.8). Aynı önlemler, kan basıncında aşırı düşüşün miyokard infarktüsüne veya serebrovasküler olaya neden olabileceği iskemik kalp veya serebrovasküler hastalığı olan hastalar için de geçerlidir.

Eğer hipotansiyon gerçekleşirse, hasta yatar hale getirilmeli ve gerekirse, intravenöz yoldan 9 mg/ml (%0,9) sodyum klorür verilmelidir. Geçici hipotansif yanıt, doz artırımı için bir kontrendikasyon teşkil etmez; doz arttırımı genellikle hacim genişlemesinden sonra artan kan basıncını takiben zorlanmadan yapılabilir.

Normal veya düşük kan basıncı olan konjestif kalp yetmezliği hastalarının bazılarında, PERİDAY ile sistemik kan basıncının daha da düşmesi söz konusu olabilir. Bu beklenen bir etkidir ve genellikle tedavinin kesilmesi için bir neden değildir. Eğer hipotansiyon semptomatik hale gelirse, dozun azaltılması veya PERİDAY tedavisinin kesilmesi gerekebilir.

Aortik ve mitral kapak darlığı / hipertrofik kardiyomiyopati:
Diğer ADE inhibitörleri ile olduğu gibi, aort darlığı ve hipertrofik kardiyomiyopati gibi sol ventrikül çıkışında tıkanma olan ve mitral kapak darlığı olan hastalarda PERİDAY dikkatle verilmelidir.

Böbrek fonksiyon bozuklukları:
Böbrek fonksiyon bozukluğu durumunda (kreatinin klerensi < 60 ml/dak) Perindoprilin tedaviye başlangıç dozu hastanın kreatinin klerensine göre ayarlanmalıdır ve daha sonra hastanın tedaviye yanıtına göre düzenlenmelidir (bakınız bölüm 4.2). Bu hastalar için serumda rutin potasyum ve kreatinin takibi, normal tıbbi uygulamanın bir parçasıdır (bakınız bölüm 4.8).

Semptomatik kalp yetmezliği olan hastalarda, ADE inhibitörleri ile başlanan tedavide hipotansiyon böbrek fonksiyonların daha da bozulmasına sebep olabilir. Bu durumlarda, genellikle geri döndürülebilir akut böbrek yetmezliği gözlenmiştir.

ADE inhibitörleri ile tedavi edilmiş bilateral renal arter stenozu veya tek böbrekte arter stenozu olan bazı hastalarda, kan üresi ve serum kreatininde genellikle tedavinin kesilmesinden sonra geri döndürülebilen yükselmeler görülmüştür. Bu durum, özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda olasıdır. Eğer renovasküler hipertansiyon da varsa, şiddetli hipotansiyon ve böbrek yetmezliği riski artmaktadır. Bu hastalarda, tedavi yakın tıbbi takip altında düşük dozlar ile başlatılmalıdır ve dikkatli doz titrasyonu yapılmalıdır.
Diüretikler ile tedavi yukarıda belirtilenleri artıran bir faktör olduğundan, bu tür tedavi kesilmeli ve PERİDAY ile tedavinin ilk haftalarında böbrek fonksiyonları yakından takip edilmelidir.

Önceden vasküler böbrek hastalığı olduğu bilinmeyen bazı hipertansif hastalarda, özellikle PERİDAY'in bir diüretik ile beraber kullanıldığı durumlarda, kan üresi ve serum kreatinin seviyelerinde artış gözlenmiştir, ancak bunlar minör ve geçicidir. Bu durumun önceden böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda gerçekleşmesi daha olasıdır. Diüretiğin ve/veya PERİDAY'in dozunun azaltılması ve/veya kesilmesi gerekebilir.

Hemodiyaliz hastaları:
Yüksek akış membranı ile diyaliz edilen ve aynı anda ADE inhibitörleri ile tedavi gören hastalarda anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu hastalarda farklı tür diyaliz zarı veya farklı sınıftan bir antihipertansif kullanılması düşünülmelidir.

Böbrek nakli:
Yakın dönemde böbrek nakli geçirmiş olan hastalarda PERİDAY kullanımına ilişkin bir deneyim yoktur.

Aşırı duyarlılık / Anjiyoödem:
PERİDAY'in de aralarında bulunduğu ADE inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarda ender olarak yüz, ekstremite, dudak, dil, glotis ve/veya larenks anjiyoödemi vakaları bildirilmiştir (bakınız bölüm 4.8). Bu durum tedavinin herhangi bir anında gerçekleşebilir. Bu tür vakalarda, PERİDAY hemen kesilmeli, uygun bir şekilde hasta takibe başlanmalı ve tüm semptomlar ortadan kalkıncaya kadar izlenmeye devam edilmelidir. Yalnızca yüz ve dudaklardaki ödem genellikle tedavisiz iyileşmektedir, ancak semptomları ortadan kaldırmak için antihistaminiklerin kullanılması yararlı olur.

Larenks ödemi ile birlikte görülen anjiyoödem ölümcül olabilir. Solunum yollarında tıkanmaya yol açabilen dil, glotis ve/veya larenks ödemi vakalarında, gecikmeden acil tedavi

uygulanmalıdır. Bu tedaviler, adrenalin uygulaması 1:1000 (0,3-0,5 mL) ve/veya solunum yolunu açık tutmak olabilir. Semptomlar tamamen ve kalıcı olarak sona erene kadar hasta yakın tıbbi gözlem altında tutulmalıdır.

ADE inhibitörü tedavisine bağlı olmayan bir anjiyoödem öyküsü olan hastalarda, ADE inhibitörü alımına bağlı olan anjiyoödem riski artar (bakınız bölüm 4.3).

ADE inhibitörü ile tedavi edilen hastalarda nadir olarak intestinal anjiyoödem bildirilmiştir. Bu hastalarda karın ağrısı görülmüştür (bulantı ve kusma ile birlikte veya hariç); bazı vakalarda öncesinde yüzde anjiyoödem görülmemiştir ve C-1 esteraz seviyeleri normaldir. Abdominal tomografi (CT), ultrason veya cerrahi kullanılarak anjiyoödem teşhis edilmiştir ve ADE inhibitörü tedavisi kesildiğinde semptomlar ortadan kalkmıştır.
Karın ağrısı şikayeti olan ve ADE inhibitörü alan hastalarda ayırıcı tanıya intestinal anjiyoödem de dahil edilmelidir.

Düşük yoğunlukta lipoprotein (LDL) aferezi sırasında anafilaktik reaksiyonlar:
Nadiren, dekstran sülfat ile düşük yoğunlukta lipoprotein (LDL) aferezi sırasında ADE inhibitörü kullanan hastalarda hayatı tehlikeye sokan anafilaktoid reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar her aferezden önce ADE inhibitörü tedavisinin geçici olarak durdurulması ile önlenmiştir.

Desensitizasyon sırasında anafilaktoid reaksiyonlar:
Desensitizasyon tedavisi sırasında (örneğin himenoptera zehiri) ADE inhibitörü alan hastalar anafilaktik reaksiyonlar geçirmiştir. Bazı hastalarda, bu reaksiyonlar ADE inhibitörleri geçici olarak kesildiğinde önlenmiş ancak tekrar denendiğinde yeniden ortaya çıkmıştır. Desensitizasyon altındaki alerjik hastalarda ADE inhibitör ile tedavi dikkatle uygulanmalı ve venom immünoterapi takibindeki hastalarda sakınılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:
ADE inhibitörleri nadiren kolestatik sarılık ile başlayan, fülminan hepatik nekroza ilerleyen ve (bazen) ölüm ile sonuçlanan bir sendromla ilişkilendirilmiştir. Bu sendromun mekanizması anlaşılamamıştır. ADE inhibitörü alırken sarılık gelişen veya karaciğer enzimlerinde belirgin yükselme görünen hastalarda ADE inhibitörü kullanımı kesilmeli ve uygun tıbbi takip başlatılmalıdır (bakınız bölüm 4.8).

Nötropeni / Agranülositoz / Trombositopeni / Anemi:

ADE inhibitörü alan hastalarda nötropeni / agranülositoz, trombositopeni ve anemi bildirilmiştir. Renal fonksiyonları normal olan ve başka komplikasyonu olmayan hastalarda nötropeni nadiren oluşur. Perindopril, kollajen vasküler hastalığı olan (sistemik lupus eritematozus veya skleroderma), immünosüpresan, allopürinol veya prokainamid ile tedavi olan veya komplikasyon yaratan bu faktörlerin bir arada bulunduğu hastalarda, özellikle de önceden renal fonksiyon bozukluğu varsa, çok dikkatli kullanılmalıdır. Bu hastaların bazılarında ciddi enfeksiyonlar gelişmiş, bazı durumlarda yoğun antibiyotik tedavisine yanıt alınamamıştır. Bu hastalarda eğer perindopril kullanılacaksa, beyaz kan hücre sayımının periyodik takibi yapılmalı ve hasta herhangi bir enfeksiyon şüphesi (örn. boğaz ağrısı, ateş) durumunda bildirimde bulunması konusunda uyarılmalıdır.

Irk:

ADE inhibitörleri siyah hastalarda, siyah olmayan hastalarda olduğundan daha yüksek oranda anjiyoödem gelişimine neden olmaktadır.

Diğer ADE inhibitörleriyle de olduğu gibi, perindopril kan basıncını düşürmede siyah insanlarda, siyah olmayan insanlarda olduğundan daha az etkilidir, bu da büyük olasılıkla hipertansif olan siyahi popülasyonda düşük renin seviyelerinin daha sık görülmesine bağlıdır.

Öksürük:

ADE inhibitörü kullanan hastalarda öksürük bildirilmiştir. Karakteristik olarak, öksürük prodüktif değildir, inatçıdır ve tedavinin kesilmesinden sonra ortadan kalkmaktadır. ADE inhibitörü sebebiyle oluşan öksürük, öksürüğün ayırıcı tanısının bir parçası olarak düşünülmelidir.

Cerrahi / Anestezi:

Önemli operasyonlara girecek olan hastalarda veya hipotansiyona sebep olan ajanlar ile anestezide, PERİDAY kompansatuvar renin salıverilmesine ikincil anjiyotensin II oluşumunu engelleyebilmektedir. Tedavi, operasyondan bir gün önce kesilmelidir. Eğer hipotansiyon oluşursa ve hipotansiyonun bu mekanizmaya bağlı olduğu düşünülüyorsa, volüm genişlemesi ile hipotansiyon düzeltilebilmektedir.

Hiperkalemi:

Perindopril'in de aralarında bulunduğu ADE inhibitörleriyle tedavi edilen bazı hastalarda serum potasyum seviyesinde yükselme görülmüştür. Böbrek yetmezliği, renal fonksiyonlarda

kötüleşme, yaş (>70 yaş), diabetes mellitus, özellikle dehidrasyon, akut kardiyak dekompansasyon, metabolik asidoz gibi ilave durumlar ve potasyum tutucu diüretikleri (örn. spironolakton, eplerenon, triamteren, veya amilorid), potasyum ilaveleri veya normal tuz yerine potasyum içeren tuz ikamelerinin aynı anda kullanımı; veya serum potasyumu artırma özelliği olan diğer ilaçların (örneğin heparin) kullanımı hiperkalemi gelişmesine sebep olabilecek risk faktörleridir. Eğer yukarıda belirtilen ajanların beraber kullanılması uygun bulunduysa, serum potasyumun düzenli takibi önerilmektedir (bakınız bölüm 4.5).

Diyabetik hastalar:
Oral antidiyabetik ajanlar veya insülin ile tedavi edilen diyabetik hastalarda ADE inhibitörleri ile tedavinin ilk ayında kan şekerinin düzeyi yakından takip edilmelidir (bakınız bölüm 4.5).

Ateroskleroz tanısı konmuş hastalar:
Tüm hastalarda hipotansiyon riski olduğu için, iskemik kalp hastalığı ya da serebrovasküler yetersizliği olan hastalara reçete ederken, tedaviye düşük bir dozla başlanarak özel bir dikkat gösterilmelidir.

Renovasküler hipertansiyon:
Renovasküler hipertansiyon tedavisi revaskülarizasyondur. Bununla birlikte, cerrahi düzeltmeyi bekleyen ya da cerrahinin olanaklı olmadığı renovasküler hipertansiyonlu hastalarda ADE inhibitörleri yararlı olabilir.
Tedaviye hastanede düşük bir doz ile başlamalı ve tedavi kesildiğinde bazen geri dönülebilen fonksiyonel böbrek yetmezliği gözlemlendiği için böbrek fonksiyonu ve potasyum düzeyleri izlenmelidir.

Risk altındaki diğer popülasyonlar:
Şiddetli kalp yetmezliği (evre IV) ya da insüline bağımlı diyabeti (potasyum düzeyleri yükselmesine spontan eğilim) olan hastalarda, tedaviye, yakın gözetim altında düşük bir doz ile başlanmalıdır. Kroner yetmezliği olan hipertansif hastalarda beta blokör tedavisinin kesilmesine gerek yoktur. ADE inhibitör tedavisi beta blokör tedavisine eklenebilir. Ancak bu durumda hekim kontrolü ve onayı şarttır.

Anemi:
Böbrek transplantı alıcılarında ya da diyaliz hastalarında hemoglobin düzeylerinde azalmayla birlikte anemi gözlemlenmiştir. Bu etki doza bağımlı olmaktan çok ADE inhibitörlerinin etki mekanizmasıyla ilişkili gibi görünmektedir.

Bu azalma orta derecededir, tedavinin başlamasından itibaren 1 ile 6 ay arasında oluşur ve daha sonra stabil kalır. Tedavi kesildiğinde geri dönüşümlüdür. Hematolojik parametreler düzenli olarak izlendiğinde tedavi sürdürülebilir.

Lityum:
Lityum ve perindopril'in kombinasyonu genellikle önerilmemektedir (bakınız bölüm 4.5).

Potasyum tutucu diüretikler, potasyum ilaveleri veya potasyum içeren tuz ikamesi:
Perindopril ile potasyum tutucu diüretikler, potasyum ilaveleri veya potasyum içeren tuz ikamesi kombinasyonu genellikle önerilmemektedir (bakınız bölüm 4.5).

Yardımcı maddeler:
Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda herhangi bir yan etki beklenmemektedir.
Bu tıbbi ürün 86,637 mg mannitol içermektedir. Dozu nedeniyle herhangi bir uyarı gerektirmemektedir.

Gebelik:
Gebelik sırasında ADE inhibitörleri ile tedaviye başlanmamalıdır. Devamlı ADE inhibitör tedavisi zorunlu görülmedikçe gebelik planlayan hastalar, gebelikte kullanımına yönelik güvenlilik profili oluşturulmuş diğer bir alternatif antihipertansif tedaviye yönlendirilmelidir. Gebelik teşhisi konulduğunda ADE inhibitörü ile tedavi hemen kesilmeli ve uygun görülürse alternatif tedavi başlatılmalıdır (bkz. bölüm 4.3 ve 4.6).

**4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Diüretikler:
ADE inhibitörleriyle tedaviye başladıktan sonra diüretik kullanan hastalar, özellikle volüm ve/veya tuz kaybı olanlar, kan basıncında aşırı düşüş ile karşılaşabilirler. Hipotansif etkilerin olasılığını azaltmak için diüretiklerin kesilmesi, düşük ve gittikçe artan dozda perindopril ile tedaviye başlanmadan önce volüm veya tuz alımının artırılması gerekmektedir.

Potasyum tutucu diüretikler, potasyum ilaveleri veya potasyum içeren tuz ikamesi:
Serum potasyum seviyeleri normal sınırlar dahilinde kalsa da, perindopril ile tedavi edilen bazı hastalarda hiperkalemi oluşabilmektedir. Potasyum tutucu diüretikler (örneğin spironolakton, triamteren veya amilorid), potasyum ilaveleri veya potasyum içeren tuz ikamesi serum potasyum seviyelerinde ciddi artışa sebep olabilmektedir. Dolayısıyla

perindoprilin yukarıda belirtilen ilaçlar ile kombinasyonu önerilmemektedir (bakınız bölüm 4.4).

Tespit edilen hipokalemi nedeniyle potasyum tutucu diüretikler veya potasyum ilaveleri veya potasyum içeren tuz ikamesi ile beraber kullanımı öngörülmekteyse, dikkatli kullanılmalı ve serum potasyum seviyeleri sık takip edilmelidir.

Lityum:
Lityumun ADE inhibitörleri ile beraber kullanımı sırasında serum lityum konsantrasyonlarında ve toksisitesinde geri döndürülebilir artışlar bildirilmiştir. Tiazid diüretiklerinin birlikte kullanımı lityum toksisitesi riskinin artmasına ve ADE inhibitörleri ile artmış olan lityum toksisite riskinin daha da ilerlemesine sebep olabilmektedir. Perindoprilin lityum ile kullanımı önerilmemektedir, ancak eğer kombinasyon mutlaka gerekliyse, serum lityum seviyeleri yakından takip edilmelidir.

Steroid yapıda olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler), aspirin ≥3 g/gün dahil:
ADE inhibitörleri eş zamanlı steroid yapıda olmayan antiinflamatuvar ilaçlar ile birlikte kullanıldığında, antihipertansif etkisi azalabilmektedir (antiinflamatuvar dozlarda asetilsalisilik asit, COX-2 inhibitörleri ve selektif olmayan steroid olmayan yapıda antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ). Ayrıca NSAİİ'ler ile ADE inhibitörlerinin birlikte kullanımı sonucu, özellikle önceden böbrek fonksiyonları zayıf olan hastalarda akut böbrek yetmezliği de dahil olmak üzere renal fonksiyonların bozulma riskinde ve serum potasyum seviyesinde artış görülebilir. Kombinasyon tedavisinde özellikle yaşlılarda ve dehidrate hastalarda dikkatli olunmalıdır. Hastalar yeterli miktarda su almalı ve kombinasyon tedavisi başlandığında ve sonrasında periyodik olarak böbrek fonksiyonları izlenmelidir.

Antihipertansif ajanlar ve vazodilatörler:
Bu ajanların beraber kullanılması perindoprilin hipotansif etkisinin artmasına sebep olabilmektedir. Nitrogliserin ve diğer nitratlarla veya diğer vazodilatörlerle birlikte kullanım kan basıncını daha da düşürebilmektedir.

Antidiyabetik ajanlar:
Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, ADE inhibitörleri ve antidiyabetik ajanların (insülinler, oral hipoglisemik ajanlar) beraber kullanımının hipoglisemi riski ile beraber kan şekerini

düşürücü etkide artışa neden olabileceği sonucuna varılmıştır. Bu olayın, kombine tedavinin ilk haftalarında ve renal yetmezliği olan hastalarda ortaya çıkması daha olasıdır.

Trisiklik antidepresanlar / Antipsikotikler / Anestezikler:
Bazı anestezik tıbbi ürünlerin, trisiklik antidepresanların ve antipsikotiklerin ADE inhibitörleri ile beraber kullanılması kan basıncının daha da düşmesine neden olabilmektedir (bakınız bölüm 4.4).

Sempatomimetikler:
Sempatomimetikler ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkisini azaltabilmektedir.

Asetilsalisilik asit, trombolitikler, beta-blokerleri, nitratlar:
Perindopril, asetilsalisilik asit (trombolitik olarak kullanıldığında), trombolitikler, beta-blokerleri ve/veya nitratlar ile beraber kullanılabilmektedir.

Altın:
Enjekte edilen altın (sodyum orotiomalat) ve beraberinde perindopril dahil ADE inhibitör tedavisi gören hastalarda nadiren nitritoid reaksiyonlar (semptomlar: yüzde kızartı, bulantı, kusma ve hipotansiyon) bildirilmiştir.

Estramustin:
Anjiyonörotik ödem gibi istenmeyen etkilerde artış riski (anjiyoödem) vardır.

Allopurinol, sitostatik veya immunosupresif ajanlar, sistemik kortikosteroidler veya prokainamid:
ADE inhibitörleri ile birlikte uygulanması lökopeni riskini artırabilir.

Baklofen:
Antihipertansif etkide artış görülebilir. Gerekli olduğunda kan basıncı ve böbrek fonksiyonu izlenmeli ve antihipertansif ajanın dozu ayarlanmalıdır.

Kortikosteroidler, tetrakosaktid:
Antihipertansif etkide azalma (Kortikosteroidlere bağlı su ve sodyum retansiyonu).

Ürolojik kullanılan alfablokörler: alfuzosin, prazosin, terazosin,tamsulosin
Hipotansif etkide ve ortostatik hipotansiyonda artış riski mevcuttur.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

**Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

**4.6. Gebelik ve laktasyon**

**Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi D

**Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Perindopril'in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. PERİDAY gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

**Gebelik dönemi**

**Gebeliğin ilk trimesterinde ADE inhibitörü kullanılması önerilmez (bkz. bölüm 4.4). Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde ADE inhibitörleri kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4).**

Gebeliğin birinci trimesterinde ADE inhibitörlerine maruz kalınması sonucu teratojenisite riskine ilişkin kesin bir epidemiyolojik kanıt yoktur; yinede riskte küçük bir artış olabileceği göz ardı edilmemelidir. ADE inhibitörü ile sürekli tedavi gerekli görülmediği takdirde gebelik planlayan hastalarda gebelikte kullanımına ilişkin güvenilirlik profili bulunan alternatif başka bir antihipertansif tedaviye başlanmalıdır.

Gebelik teşhisi konduğunda ADE inhibitörü tedavisi hemen kesilmeli ve eğer uygunsa alternatif bir tedaviye başlanmalıdır.

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde ADE inhibitörü kullanıldığında fetotoksisite (böbrek fonksiyonlarında azalma, oligohidramnios, kafatası kemik oluşumunda gecikme) ve neonatal toksisiteye (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) neden olur (bkz. bölüm 5.3). Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde ADE inhibitörü tedavisine maruz kalınmışsa böbrek fonksiyonlarının ve kafatasının ultrason ile kontrol edilmesi tavsiye edilir.

Anneleri ADE inhibitörü kullanan bebekler hipotansiyon riskine karşı yakından izlenmelidir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4).

**Laktasyon dönemi**

Perindopril'in insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Perindopril'in süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da PERİDAY tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve PERİDAY tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

**Üreme yeteneği / Fertilite**

Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda oral yoldan günde 10 mg/kg perindopril tert-bütilamin kullanımında erkek veya kadın fertilitesi üzerinde etkisi gözlemlenmemiştir.

**4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

PERİDAY'in araç veya makine kullanımı üzerinde doğrudan etkisi bulunmamaktadır. Ancak, bazı hastalarda, özellikle başka bir alternatif ilaçla kombinasyon tedavi gören hastalarda kan basıncında düşüş nedeniyle oluşabilecek bireysel reaksiyonlar (baş dönmesi, yorgunluk) görülebilir. Sonuç olarak, araç ve makine kullanımının etkilenebileceği dikkate alınmalıdır.

**4.8. İstenmeyen etkiler**

Aşağıdaki istenmeyen etkiler perindopril tedavisi sırasında gözlenmiştir ve aşağıdaki sıklıklar altında sıralanmıştır:

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1000 ila <1/100); seyrek (≥1/10000 ila <1/1000); çok seyrek (<1/10000) bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

**Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Hemoglobin ve hematokritte azalma, trombositopeni, lökopeni/nötropeni ve agranülositoz ve pansitopeni; konjenital G-6PDH yetmezliği olan hastalarda hemolitik anemi (bakınız bölüm 4.4)

**Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Bilinmiyor: Hipoglisemi (bakınız bölüm 4.4 ve 4.5)

**Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın olmayan: Ruh hali veya uyku bozuklukları

**Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: baş ağrısı, baş dönmesi, sersemlik, baş dönmesi, parestezi

Çok seyrek: zihin karışıklığı

**Göz hastalıkları**

Yaygın: görme bozuklukları

**Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın: kulak çınlaması (tinnutus)

**Kardiyovasküler hastalıklar**

Yaygın: hipotansiyon ve hipotansiyona bağlı etkiler

Çok seyrek: yüksek risk grubu hastalarda, aşırı hipotansiyona ikincil olarak aritmi, anjina pektoris, miyokart infarktüsü ve inme (bakınız bölüm 4.4)

Bilinmiyor: Vaskülit

**Solunum sistemi, göğüs ve mediyastinal hastalıklar**

Yaygın: öksürük, nefes darlığı

Seyrek: bronkospazm

Çok seyrek: eozinofilik pnömoni, rinit

**Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: mide bulantısı, kusma, abdominal ağrı, tat duygusunda bozukluk, dispepsi, diyare, konstipasyon

Yaygın olmayan: ağız kuruluğu

Çok seyrek: pankreatit

**Hepato-bilier hastalıklar**

Çok seyrek: sitolitik veya kolestatik hepatit (bakınız bölüm 4.4).

**Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın: kaşıntı, döküntü

Yaygın olmayan: yüzde, ekstremitelerde, dudaklarda, dilde, glotiste ve/veya larenkste anjiyoödem, ürtiker (bakınız bölüm 4.4)

Çok seyrek: eritema multiform

**Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın: kas krampları

**Böbrek ve idrar hastalıkları**

Yaygın olmayan: renal yetmezlik

Çok seyrek: akut böbrek yetmezliği

**Üreme sistemi ve göğüs hastalıkları**

Yaygın olmayan: impotans

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: asteni

Yaygın olmayan: terleme

**Araştırmalar**

Özellikle böbrek yetmezliği, şiddetli kalp yetmezliği ve renovasküler hipertansiyon varlığında, kan üresi ve plazma kreatinininde artış ve tedavinin kesilmesiyle geri döndürülebilir hiperkalemi oluşabilir. Nadiren, karaciğer enzimlerinde ve serum bilirubinde artış bildirilmiştir.

**Klinik deneyler**

Randomize EUROPA çalışmasında sadece ciddi advers olaylar toplanmıştır. Ciddi advers olay görülen hasta sayısı azdır: 6122 perindopril hastasının 16'sı (%0,3) ve 6107 plasebo hastasının 12'si (%0,2). Perindopril ile tedavi edilen hastaların 6'sında hipotansiyon, 3'ünde anjiyoödem ve 1'inde ani kalp durması görülmüştür. Öksürük, hipotansiyon ve diğer intolerans nedenlerine bağlı olarak perindopril grubunda plasebo grubuna göre daha fazla hasta tedaviyi bırakmıştır (%6,0 [n=366]'ya karşılık % 2,1 [n=129]).

**4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

İnsanlarda doz aşımına ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır. ADE inhibitörlerinin doz aşımı ile ilişkili semptomları arasında; hipotansiyon, dolaşımsal şok, elektrolit bozuklukları, böbrek yetmezliği, hiperventilasyon, taşikardi, çarpıntı, bradikardi, sersemlik, anksiyete ve öksürük sayılabilir.

Alınacak ilk önlemler, gastrik lavaj ve/veya aktik kömür ile ilacın atılmasıdır, sonra hastanede sıvı ve elektrolit dengesinin normale dönmesi sağlanmalıdır.

Doz aşımının önerilen tedavisi intravenöz yoldan 9 mg/ml (%0,9) sodyum klorür verilmesidir. Eğer hipotansiyon oluşursa, hasta şok pozisyonuna (hastanın başının biraz aşağıda olacak şekilde sırtüstü yatırılması) getirilmelidir. Eğer mümkünse, anjiyotensin II infüzyonu ve/veya intravenöz katekolamin de düşünülebilir.
Perindopril dolaşımdan hemodiyaliz ile de uzaklaştırılabilir (bakınız bölüm 4.4 "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, Hemodiyaliz hastaları"). Tedaviye dirençli bradikardi için pacemaker tedavisi uygulanmalıdır. Vital (yaşamsal) bulgular, serum elektrolitleri ve kreatinin konsantrasyonları sürekli takip edilmelidir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: ADE inhibitörleri
ATC kodu: C09A A04

Perindopril, anjiyotensin I'i anjiyotensin II'ye dönüştüren enzimin inhibitörüdür. Dönüştürücü enzim ya da kinaz, anjiyotensin I'i vazokonstriktör anjiyotensin II'ye çevirirken bir yandan da vazodilatör bradikininin inaktif bir heptapeptide degradasyonununa sebep olan bir ekzopeptidazdır.

ADE inhibisyonu, plazmadaki anjiyotensin II'nin azalmasına neden olarak, plazma renin aktivitesinin artmasına (renin salıverilmesi üzerindeki negatif geri beslemeyi inhibe ederek) ve aldosteron sekresyonunun azalmasına yol açar. ADE bradikinini etkisizleştirdiği için, ADE inhibisyonu aynı zamanda dolaşım ve lokal kallikrein-kinin sistemlerinin aktivitelerinde de (ve dolayısıyla prostagladin sistemin aktivitesinde) artışa sebep olur. Bu mekanizmanın ADE inhibitörlerinin kan basıncı düşürme etkisine katkısı olma olasılığı vardır ve bazı yan etkilerinden de kısmen sorumludur (örneğin öksürük).

Perindopril aktif metaboliti olan perindoprilat aracılığıyla etki gösterir. Diğer metabolitler *in vitro* olarak ADE aktivitesinde inhibisyon sergilemez.

Hipertansiyon:
Perindopril hipertansiyonun tüm evrelerinde etkilidir: Hafif, orta, şiddetli sistolik ve diyastolik kan basıncında hem yatar pozisyonda hem de ayakta bir azalma gözlenir.
Perindopril periferik damar direncini azaltarak kan basıncının düşmesine yol açar. Sonuç olarak, kalp hızına bir etkisi olmadan periferik kan akışı artar.

Böbrek kan akımı bir kural olarak artar, ancak Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR) genellikle sabit kalır.

Antihipertansif aktivite, tek bir dozdan 4 ila 6 saat sonra maksimum düzeye çıkar ve en az 24 saat sürer; çukur etkileri doruk etkilerinin yaklaşık %87-100'ünü oluşturmaktadır.
Kan basıncında düşüş hızla gerçekleşir. Tedaviye yanıt veren hastalarda, bir ayın sonunda normalizasyona ulaşılmıştır ve bu durum taşifilaksi oluşmaksızın sürmektedir.
Tedavinin kesilmesi, rebound etkiye neden olmaz. Perindopril sol ventrikül hipertrofisini azaltır.
İnsanlarda, perindoprilin vazodilatör etki gösterdiği kanıtlanmıştır. Geniş arter elastisitesini artırır ve küçük arterlerin lümen oranını azaltır.

Gerekli olduğunda, bir tiyazid diüretikle yapılan ek tedavi, aditif türde bir sinerjinin oluşmasına yol açar. ADE inhibitörü ile tiyazid kombinasyonu, tek başına diüretik tedavisinin oluşturduğu hipokalemi riskini azaltır.

Kalp yetmezliği:
Perindopril yükleme öncesi ve sonrasındaki azalma ile kalbin çalışmasını azaltır.
Kalp yetmezliği olan hastalarda yapılan çalışmalar ile gösterildiği üzere perindopril;
- sol ve sağ ventiküler dolum basınçlarını azaltmıştır,
- toplam periferal vasküler rezistansını azaltmıştır,
- kardiyak çıkışını artırmış ve kardiyak indeksini iyileştirmiştir.
Karşılaştırmalı çalışmalarda, hafif-orta şiddetli kalp yetmezliği hastalarına 2,5 mg perindoprilin ilk kez uygulanması plaseboya kıyasla kan basıncında anlamlı herhangi bir azalma ile ilişkilendirilmemiştir.

Stabil koroner arter hastalığı:
EUROPA çalışması 4 yıl süren çok-merkezli, uluslararası, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü klinik çalışmadır.
18 yaş üstü onikibinikiyüzonsekiz (12218) hasta 8 mg perindopril tert-bütilamin (n=6110) veya plasebo (n=6108) ile randomize edilmiştir.

Çalışma popülasyonunda kalp yetmezliğine ait klinik belirtileri bulunmayan koroner arter hastaları vardı. Toplamda hastaların %90'ının miyokart infarktüsü ve/veya koroner revaskülarizasyon geçmişi vardı. Hastaların çoğuna anti-trombosit, lipid düşürücü ilaçlar ve beta-blokerleri içeren konvansiyonel tedavinin yanı sıra çalışma ilacı verilmiştir.

Temel etkinlik kriterleri, kardiyovasküler mortalite, ölümcül olmayan miyokart infarktüsü ve/veya başarıyla geri döndürülen kardiyak arrestin bileşkesidir. Günde bir defa 8 mg Perindopril tert-bütilamin ile tedavi sonucunda birincil sonlanım noktasında %1,9 belirgin mutlak bir azalma görülmüştür (%20 rölatif risk azalması, %95CI [9,4; 28,6] – p<0,001).

Miyokart infarktüsü ve/veya revaskülarizasyon geçmişi bulunan hastalarda birincil sonlanım noktasında plaseboya oranla %22,4 RRR'e karşılık gelen %2,2 mutlak azalma (%95CI [12,0; 31,6] – p<0,001) görülmüştür.

**5.2. Farmakokinetik özellikler**

Emilim:

Oral yolla kullanımın ardından, Perindoprilin emilimi hızlıdır ve doruk konsantrasyona 1 saat içinde ulaşılır. Perindoprilin plazma yarı-ömrü 1 saattir. Perindopril bir ön ilaçtır. Alınan Perindoprilin %27'si kan dolaşımında aktif metaboliti olan perindoprilata çevrilir. Gıda alımı perindoprilata dönüşümü, dolayısıyla da biyoyararlanımı azalttığı için, perindopril oral yoldan tek doz olarak sabahları yemekten önce alınmalıdır.

Dağılım:

Serbest perindoprilat için dağılım hacmi yaklaşık 0,2 l/kg'dır. Perindoprilatın plazma proteinlerine, özellikle de anjiotensin dönüştürücü enzime bağlanması %20'dir ancak bu süreç konsantrasyona bağımlıdır.

Biyotransformasyon:

Aktif perindoprilata ek olarak, perindoprilin hiçbiri aktif olmayan beş metaboliti vardır. Perindoprilatın doruk plazma konsantrasyonuna 3-4 saatte ulaşılmaktadır.

Eliminasyon:

Perindoprilat idrar ile itrah edilir ve serbest kısmın yarı ömrü yaklaşık 25 saattir, kararlı duruma 4 gün içinde ulaşılır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Perindopril dozu ve ortaya çıkan plazma konsantrasyonu arasında lineerlik kanıtlanmıştır.

**Hastalardaki karakteristik özellikler**

Perindoprilatın yaşlılarda ve kalp ile böbrek yetmezliği olan hastalarda eliminasyonu azalır. Böbrek yetmezliğinin derecesine göre (kreatinin klerensi) doz ayarlaması önerilmektedir.

Perindoprilatın diyaliz klerensi 70 ml/dakikadır.

Perindopril kinetiği siroz hastalarında değişmektedir: Ana molekülün hepatik klerensi yarıya düşmektedir. Ancak, oluşan perindoprilat miktarı azalmaz ve bu nedenle doz ayarlaması gerekmez (bakınız bölüm 4.2 "Pozoloji ve uygulama şekli" ve 4.4 "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri").

**5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Kronik oral toksikoloji çalışmalarında (sıçan ve maymunlarda) hedef organ olan böbrekte geri döndürülebilir hasar gözlenmiştir.

*İn vitro* ve *in vivo* çalışmalarda mutajenisite gözlenmemiştir.

Üreme toksikoloji çalışmalarında (sıçan, fare, tavşan ve maymunlarda) embriyotoksisite veya teratojenisite belirtisi gözlenmemiştir. Ancak, sınıf olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri kemirgenler ve tavşanlarda, geç fetal gelişme üzerine advers etki yaparak, fetal ölüme ve konjenital etkilere yol açmıştır; renal lezyonlar ve peri ile post natal mortalitede artış gözlenmiştir.

Sıçan ve farelerde yapılan uzun dönem çalışmalarda karsinojenite gözlenmemiştir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

**6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Mannitol (E421)

Sodyum Nişasta Glikolat

Sodyum Karbonat Anhidr

Hipromelloz

Makrogol 6000

Talk

Magnezyum Stearat

Opadry AMB OY-B-28920 White (içeriği: Titanyum dioksit (E171), Talk, Lesitin (soya (E322)), Ksantan zamkı)

**6.2. Geçimsizlikler**

Bugüne kadar belirlenmiş herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

**6.3. Raf ömrü**

24 ay

**6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

**6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

30, 60, 90 Film Kaplı Tablet, Alü/Alü blister ile karton kutuda kullanma talimatı ile birlikte ambalajlanır.

**6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

## 7. RUHSAT SAHİBİ

Mentis İlaç San. Tic. Ltd. Şti.
Florya Asfaltı, Florya İş Merkezi
B Blok No:88/6
Bakırköy, İstanbul
Telefon: 0 212 481 79 52
Faks: 0 212 481 79 52
e-mail: info@mentisilac.com.tr

## 8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

241/52

## 9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15.03.2012
Ruhsat yenileme tarihi:

## 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ