KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

COVERSYL 10 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Perindopril arjinin tuzu: 10 mg (6.790 mg perindoprile karşılık)

Yardımcı maddeler:
Laktoz monohidrat: 145.16 mg
Sodyum nişasta glikolat (Tip A): 5.4 mg
Gliserol: 0.217 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet
Yeşil, yuvarlak, bikonveks, bir yüzü ♡ diğer yüzü ☙ baskılı film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Hipertansiyon tedavisi
- 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. (Bkz. Bölüm4.4).

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

Uygulama şekli: Oral kullanım içindir.

Hipertansiyon:
COVERSYL, tekli tedavide veya diğer antihipertansif ilaç sınıfları ile birlikte kombine tedavide kullanılabilir.

Önerilen başlangıç dozu sabahları alınmak üzere günde 5 mg'dır.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistem 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 2.5 mg önerilmektedir ve tedaviye başlama tıbbi gözetim altında yapılmalıdır.

Başlangıç tedavisinin ilk ayından sonra doz, günde tek seferde 10 mg'a yükseltilebilir.

COVERYSL 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, COVERSYL tedavisine başlanmadan 2-3 gün önce diüretik tedavisi sona erdirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Diüretik tedavisi kesilemeyen hipertansif hastalarda, COVERSYL tedavisi 2.5 mg doz ile başlatılmalıdır. Renal fonksiyonlar ve serum potasyum değerleri takip edilmelidir. Daha sonraki COVERSYL dozları kan basıncı yanıtına göre ayarlanmalıdır. Eğer gerekiyorsa, diüretik tedavisine devam edilebilir.

Stabil koroner arter hastalığı:
COVERSYL'e iki hafta boyunca günde tek doz 5 mg olarak başlanmalı, eğer 5 mg hasta tarafından iyi tolere ediliyorsa renal fonksiyonlarına bağlı olarak doz, günde bir defa 10 mg'a çıkarılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Geriyatrik popülasyon:
Hipertansyon: Yaşlı hastalarda tedaviye 2.5 mg dozu ile başlanmalıdır. Doz, eğer gerekliyse renal fonksiyonun cevabına bağlı olarak aşamalı şekilde bir ay sonra 5 mg'a daha sonra da 10 mg'a yükseltilebilir (bkz. Tablo 1).
Stabil koroner arter hastalığı: Yaşlı hastalarda, renal fonksiyonlara (Bkz. Bölüm Tablo 1 "Böbrek yetmezliğinde dozaj ayarlaması) bağlı olarak dozu günde 10 mg'a çıkarmadan önce bir hafta boyunca günde bir defa 2.5 mg, sonraki hafta günde bir defa 5 mg verilmelidir. Doz sadece bir önceki düşük doz iyi tolere edildiği takdirde artırılmalıdır.

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
$Cl_{CR} \geq 60$	5 mg/gün
$30 < Cl_{CR} < 60$	2.5 mg/gün
$15 < Cl_{CR} < 30$	iki günde bir 2.5 mg
Hemodiyalizli hastalar*	
$Cl_{CR} < 15$	diyaliz gününde 2.5 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 (Bkz. 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.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye, yardımcı maddelerden birine (Bölüm 6.1'de listelenmiştir), veya herhangi bir diğer Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ADE) inhibitörüne karşı aşırı duyarlılık;
- Özgeçmişte ADE inhibitörü kullanımına bağlı anjiyoödem öyküsü;
- Kalıtsal veya idiyopatik anjiyoödem;
- Gebeliğin 2. ve 3. trimesterleri (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6);
- Diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1.73 m^2) olan hastalarda aliskiren ile birlikte kullanım (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

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 (Bkz. Bölüm4.5 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 (Bkz. 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 arttırımı 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, COVERSYL 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 COVERSYL 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 COVERSYL 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 (Bkz. Bölüm 4.2). Bu hastalar için serumda rutin potasyum ve kreatinin takibi, normal tıbbi uygulamanın bir parçasıdır (Bkz. Bölüm 4.8).

Semptomatik kalp yetmezliği olan hastalarda, ADE inhibitörleri ile başlanan tedavide hipotansiyon böbrek fonksiyonlarının 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 COVERSYL ile tedavinin ilk haftalarında böbrek fonksiyonları yakından takip edilmelidir.

Önceden vasküler böbrek hastalığı olduğu bilinmeyen bazı hipertansif hastalarda, özellikle COVERSYL'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 COVERSYL'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 antihipertasif kullanılması düşünülmelidir.

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

Aşırı duyarlılık / Anjiyoödem:
COVERSYL'in da aralarında bulunduğu ADE inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarda ender olarak yüz, ekstremite, dudak, müköz membranlar, dil, glotis ve/veya larenks anjiyoödemi vakaları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm4.8). Bu durum tedavinin herhangi bir anında gerçekleşebilir. Bu tür vakalarda, COVERSYL 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 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 (Bkz. 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 anjioödem 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.

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 (Bkz. 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, 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, COVERSYL 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. (bkz. 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 (Bkz. Bölüm4.5).

Lityum:
Lityum ve Perindopril'in kombinasyonu genellikle önerilmemektedir (Bkz. Bölüm4.5).

Potasyum tutucu ilaçlar, potasyum ilaveleri veya potasyum içeren tuz ikamesi:
Perindopril ile potasyum tutucu ilaçlar, potasyum ilaveleri veya potasyum içeren tuz ikamesi kombinasyonu genellikle önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.5).

Yardımcı maddeler:
Nadir görülen kalıtsal galaktoz intoleransı olan hastalar, glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu veya Lapp laktaz eksikliği olan hastalar laktoz içermesi nedeniyle bu ilacı kullanmamalıdır.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajı:
Duyarlı kişilerde, özellikle bu sistemi etkileyecek kombinasyon kullanımlarında hipotansiyon, senkop, inme, hiperkalemi ve renal fonksiyonlarda değişiklikler (akut renal yetmezlik dahil) rapor edilmiştir. RAAS'in dual blokajına yol açtığından ADE inhibitörlerinin anjiyotensin II reseptör blokörleri (ARB'ler) ve aliskiren ile beraber kullanımı önerilmemektedir. Aliskiren ile beraber kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1.73 m^2) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

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

Hiperkalemiye yol açan ilaçlar:
Bazı ilaçlar veya terapötik sınıflar, hiperkaleminin görülme sıklığını arttırabilir: aliskiren, potasyum tuzları, potasyum tutucu diüretikler, ADE inhibitörleri, anjiyotensin-II reseptörü antagonistleri, NSAİİ'ler, heparinler, siklosporin veya takrolimus gibi immünosüpresan ajanlar, trimetoprim. Bu ilaçların kombinasyonu, hiperkalemi riskini arttırır.

KONTRENDİKE kombinasyonlar:

Aliskiren:
ADE inhibitörlerinin aliskirenle kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1.73m^2) olan hastalarda hiperkalemi riski, böbrek fonksiyonunda kötüleşme ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite artışı nedeniyle kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

ÖNERİLMEYEN kombinasyonlar:

Aliskiren:
Diyabetik ve böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1.73 m^2) olan hastalar dışındaki hastalarda hiperkalemi riski, böbrek fonksiyonunda kötüleşme ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite artışı (Bkz. Böküm 4.4).

ADE inhibitörü ve anjiyotensin reseptörü blokeri ile eş zamanlı tedavi:
Literatürde; belirlenmiş aterosklerotik hastalığı, kalp yetmezliği veya son organ hasarıyla birlikte diyabet olan hastalarda ADE inhibitörü ve anjiyotensin reseptörü blokeri ile eş zamanlı tedavinin, tek bir renin-anjiyotensin-aldosteron sistem ajanı kullanılmasına kıyasla daha yüksek sıklıkta hipotansiyon, senkop, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonunda kötüleşme (akut böbrek yetmezliği dahil) ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. İkili blokaj (örn. bir ADE inhibitörünün bir anjiyotensin II reseptörü antagonistiyle kombinasyonu yoluyla) böbrek fonksiyonunun, potasyum düzeylerinin ve kan basıncının yakından izlenmesiyle birlikte bireysel olarak tanımlanmış vakalarla sınırlandırılmalıdır.

Estramustin:
Anjiyonörotik ödem (anjiyoödem) gibi advers etkilerin riskinde artış.

Potasyum tutucu diüretikler (örn. triamteren, amilorid), potasyum tuzları:
Özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu (aditif hiperkalemik etkiler) durumlarında, hiperkalemi (ölümcül) riski.
Perindoprilin yukarıda belirtilen ilaçlarla kombinasyonu önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4). Eş zamanlı kullanımın endike olduğu durumlarda, bu ilaçlar dikkatli şekilde ve serum potasyumun sık izlenmesiyle kullanılmalıdır. Kalp yetmezliğinde spironolaktonun kullanımı için aşağıya bakınız.

Lityum:
Lityumun ADE inhibitörleriyle eş zamanlı uygulanması sırasında serum lityum konsantrasyonlarında geri döndürülebilir artışlar ve toksisite bildirilmiştir. Perindoprilin lityum ile birlikte kullanımı önerilmemektedir ancak kombinasyonun gerekli olduğu durumlarda serum lityum düzeyleri dikkatli şekilde izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Özel dikkat gerektiren eş zamanlı kullanım:

Antidiyabetik ajanlar (insülinler, oral hipoglisemik ajanlar):
Epidemiyolojik çalışmalar, ADE inhibitörlerinin ve antidiyabetik ilaçların (insülinler, oral hipoglisemik ajanlar) eş zamanlı uygulanmasının hipoglisemi riskiyle birlikte kan glukozu düşürücü etkide bir artışa neden olabileceğini göstermiştir. Bu durumun kombine tedavinin ilk haftalarında ve böbrek bozukluğu olan hastalarda oluşma olasılığı daha yüksek görünmektedir.

Baklofen:
Antihipertansif etkide artış. Kan basıncını izleyin ve gerektiğinde antihipertansif dozajı ayarlayın.

Potasyum tutucu özelliği olmayan diüretikler:
Diüretik kullanmakta olan hastalarda ve özellikle hacim ve/veya tuz azalması olanlarda, ADE inhibitörü ile tedaviye başlandıktan sonra kan basıncında aşırı bir azalma gerçekleşebilir. Diüretiğin sonlandırılmasıyla, düşük ve progresif perindopril dozlarıyla tedaviye başlamadan önce hacim veya tuz alımının arttırılmasıyla hipotansif etkilerin olasılığı azaltılabilir.
Arteriyel hipertansiyonda, geçmiş diüretik tedavisi tuz/hacim azalmasına neden olduğunda ADE inhibitörüne başlanmadan önce diüretik sonlandırılmalıdır ve bu durumda, daha sonra potasyum tutucu özelliği olmayan bir diüretik başlatılabilir veya ADE inhibitörü düşük dozda başlatılmalı ve aşamalı olarak arttırılmalıdır.
Diüretik tedavisi uygulanan konjestif kalp yetmezliğinde, ADE inhibitörü, ilişkili potasyum tutucu özelliği olmayan diüretiğin dozu azaltıldıktan sonra, çok düşük bir dozda başlatılmalıdır.
Tüm durumlarda, ADE inhibitörü tedavisinin ilk birkaç haftası boyunca böbrek fonksiyonu (kreatinin düzeyleri) izlenmelidir.

Potasyum tutucu diüretikler (eplerenon, spironolakton):
Günde 12.5 mg ila 50 mg arası dozlarda eplerenon veya spironolaktonla ve düşük dozlarda ADE inhibitörleriyle:
Ejeksiyon fraksiyonu <%40 olan ve daha önce ADE inhibitörleriyle ve loop diüretiklerle tedavi uygulanmış sınıf II-IV kalp yetmezliğinin (NYHA) tedavisinde, özellikle bu kombinasyona ilişkin reçete önerilerinin izlenmemesi durumunda potansiyel ölümcül hiperkalemi riski.
Kombinasyonu başlatmadan önce, hiperkalemi ve böbrek bozukluğu bulunmadığından emin olun.
Başlangıçta haftada bir kez ve sonrasında aylık olarak, tedavinin ilk aylarında kaleminin ve kreatineminin yakından izlenmesi önerilmektedir.

Steroid yapıda olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID'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 yapıda antiinflamatuvar ilaçlar (SAID)). Ayrıca NSAID'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 dikkatli olunmalıdır. Hastalar yeterli miktarda su almalı ve kombinasyon tedavisi başlandığında ve sonrasında periyodik olarak böbrek fonksiyonları izlenmelidir.

Dikkat gerektiren eş zamanlı kullanım:

Antihipertansif ajanlar ve vazodilatörler:
Bu ajanların eş zamanlı kullanımı perindoprilin hipotansif etkilerini arttırabilir. Nitrogliserin ve diğer nitratlar veya diğer vazodilatörler ile eş zamanlı kullanım, kan basıncında ayrıca azalmaya neden olabilir.

Gliptinler (linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin):
Bir ADE inhibitörü ile eş zamanlı tedavi uygulanan hastalarda, gliptin yoluyla dipeptidil peptidaz IV (DPP-IV) aktivitesinde azalma nedeniyle anjiyoödem riskinde artış.

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

Sempatomimetikler:
Sempatomimetikler ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkisini azaltabilmektedir.

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.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
COVERSYL 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).

Perindopril'in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. Gebeliğin birinci trimesterinde ADE inhibitörlerine maruz kalınması sonucu teratojenisite riskine ilişkin kesin bir epidemiyolojik kanıt yoktur; yinede riskte küçük bir artış olabileceği gözardı edilmemelidir. ADE inhibitörü ile sürekli tedavi gerekli görülmediği takdirde gebelik planlayan hastalar gebelikte kullanımına ilişkin güvenilirlik profili bulunan alternatif başka bir antihipertansif tedaviye başlamalıdır.

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
COVERSYL ile emzirme dönemine ait herhangi bir veri bulunmadığından emziren kadınlarda kullanımı önerilmemektedir. Özellike yeni doğan veya erken doğan bebekleri emzirirken, güvenlik profili daha iyi kanıtlanmış olan alternatif tedaviler tercih edilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite
Üreme performansı veya fertilite üzerinde etkisi bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
COVERSYL'in araç veya makina kullanımı üzerinde doğrudan etkisi bulunmamaktadır. Ancak, bazı hastalarda, özellikle başka bir alternatif ilaçla kombinasyon tedavi gören hastalarda kan basıncında düşüş nedeniyle oluşabilecek bireysel reaksiyonlar görülebilir. Sonuç olarak, araç ve makine kullanımı etkilenebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler
Perindoprilin güvenlilik profili ADE inhibitörlerin güvenlik profili ile uyumludur.
Klinik çalışmalarda rapor edilen ve gözlemlenen en yaygın advers reaksiyonlar: başdönmesi, başağrısı, parastezi, vertigo, görme bozukluğu, tinnitus, hipotansiyon, öksürük, dispne, karın ağrısı, konstipasyon, diyare, disgözi, dispepsi, bulantı, kusma, kaşıntı, döküntü, kas krampları ve asteni.

Advers reaksiyonların tablolaştırılmış listesi:
Klinik çalışmalar ve/veya parzarlama sonrasında perindopril ile aşağıdaki advers olaylar bildirilmiştir 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).

MedDRA Organ sistemi ile sınıflandırma	Görülme sıklığı	Advers Etki
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan*	Eozinofili
	Çok seyrek	Agranülositoz ve pansitopeni
	Çok seyrek	Hemoglobin ve hematokritte azalma
	Çok seyrek	Lökopeni/nötropeni
	Çok seyrek	Konjenital G-6PDH yetmezliği olan hastalarda hemolitik anemi vakaları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).
	Çok seyrek	Trombositopeni
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Yaygın olmayan*	Hipoglisemi (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).
	Yaygın olmayan*	Hiperkalemi, tedavi kesilince sona eren (bkz. Bölüm 4.4)
	Yaygın olmayan*	Hiponatremi
Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın olmayan	Ruh hali bozuklukları
	Yaygın olmayan	Uyku bozuklukları
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Baş dönmesi
	Yaygın	Başağrısı
	Yaygın	Parestezi
	Yaygın	Vertigo
	Yaygın olmayan*	Somnolans
	Yaygın olmayan*	Senkop
	Çok seyrek	Zihin karışıklığı
Göz hastalıkları	Yaygın	Görme bozuklukları
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Yaygın	Tinnitus
Kardiyak hastalklar	Yaygın olmayan*	Çarpıntı
	Yaygın olmayan*	Taşikardi
	Çok seyrek	Anjina pektoris (Bkz. Bölüm 4.4)
	Çok seyrek	Aritmi
	Çok seyrek	Yüksek risk grubu hastalarda, aşırı hipotansiyona sekonder olarak miyokard infarktüsü (Bkz. Bölüm 4.4).

Vasküler hastalıklar	Yaygın	Hipotansiyon ve hipotansiyona bağlı etkiler
	Yaygın olmayan*	Vaskülit
	Çok seyrek	Yüksek risk grubu hastalarda aşırı hipotansiyona sekonder olarak inme (Bkz. Bölüm 4.4).
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediyastinal hastalıklar	Yaygın	Öksürük
	Yaygın	Dispne
	Yaygın olmayan	Bronkospazm
	Çok seyrek	Eozinofilik pnömoni
	Çok seyrek	Rinit
Gastro-intestinal Hastalıklar	Yaygın	Abdominal ağrı
	Yaygın	Konstipasyon
	Yaygın	Diyare
	Yaygın	Disgözi
	Yaygın	Dispepsi
	Yaygın	Bulantı
	Yaygın	Kusma
	Yaygın olmayan	Ağız kuruluğu
	Çok seyrek	Pankreatit
Hepato-bilier hastalıklar	Çok seyrek	Sitolitik veya kolestatik hepatit (Bkz. Bölüm 4.4)
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın	Kaşıntı
	Yaygın	Döküntü
	Yaygın olmayan	Ürtiker (Bkz. Bölüm 4.4)
	Yaygın olmayan	Yüzde, ekstremitelerde, dudaklarda, dilde, glotiste ve/veya larenkste anjiyoödem (Bkz. Bölüm 4.4).
	Yaygın olmayan*	Fotosensitivite reaksiyonları
	Yaygın olmayan*	Pemfigoid
	Yaygın olmayan	Hiperhidroz
	Çok seyrek	Eritema multiform
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Yaygın	Kas krampları
	Yaygın olmayan*	Artralji
	Yaygın olmayan*	Miyalji
Böbrek ve idrar hastalıkları	Yaygın olmayan	Renal yetmezlik
	Çok seyrek	Akut böbrek yetmezliği
Üreme sistemi ve göğüs hastalıkları	Yaygın olmayan	Erektil disfonksiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Yaygın	Asteni
	Yaygın olmayan*	Göğüs ağrısı
	Yaygın olmayan*	Kırıklık
	Yaygın olmayan*	Periferal ödem
	Yaygın olmayan*	Pireksi
Araştırmalar	Yaygın olmayan*	Kan üresinde artış
	Yaygın olmayan*	Plazma kreatinininde artış
	Seyrek	Serum bilirubinde artış
	Seyrek	Karaciğer enzimlerinde artış
Yaralanma, zehirlenme ve tıbbi prosedürler	Yaygın olmayan*	Düşme

**Görülme sıklığı, klinik çalışmalarda bildirilen spontan raporlarda saptanan advers olaylardan hesaplanmıştır.*

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]).

Şüpheli advers olayların raporlanması

Pazarlama sonrasında tıbbi ürüne ait süpheli advers reaksiyonların raporlanması önemlidir. Tıbbi ürünün risk/yarar dengesinin düzenli izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının ulusal raporlama sistemi doğrultusunda herhangi bir süpheli advers olayı raporlaması istenir.

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.

Doz aşımının önerilen tedavisi intravenöz yoldan 9 mg/ml (%0.9) sodyum klorür verilmesidir. Eğer hipotansiyon oluşursa, hasta şok pozisyonuna getirilmelidir. Eğer mümkünse, anjiyotensin II infüzyonu ve/veya intravenöz katekolamin de düşünülebilir. Perindopril dolaşımdan hemodiyaliz ile de uzaklaştırılabilir (Bkz. Bölüm4.4."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

Etki Mekanizması:
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 ekzopeptidaztır.

ADE inhibisyonu, plazmadaki anjiyotensin II'nin azalmasına neden olarak, plazma renin aktivitesinin artmasına (renin salıverilmesi üzerindeki negatif geribeslemeyi 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.

Klinik etkinlik ve güvenlilik:

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.

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 (10 mg Perindopril arjinine eşdeğer) (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 miyokard infarktüsü ve/veya koroner revaskülarizasyon geçmişi vardı. Hastaların çoğuna anti-trombosit, lipid düşürücü ilaçlar ve beta-blokerleri içeren konvansiyonel tedavinin yanısıra çalışma ilacı verilmiştir.

Temel etkinlik kriterleri, kardiyovasküler mortalite, ölümcül olmayan miyokard infarktüsü ve/veya başarıyla geri döndürülen kardiyak arrestin bileşkesidir. Günde bir defa 8 mg Perindopril tert-bütilamin (10 mg Perindopril arjinine eşdeğer) ile tedavi sonucunda birincil sonlanım noktasında %1.9 belirgin mutlak bir azalma görülmüştür (%20 rölatif risk azalması, %95Cl [9.4; 28.6] – p<0.001).
Miyokard 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. Perindopril'in 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, perindoprilin arjinin 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. Perindoprilat doruk plazma konsantrasyonuna 3-4 saat içinde ulaşır.
Eliminasyon:
Perindoprilat idrar ile itrah edilir ve serbest kısmın yarı ömrü yaklaşık 17 saattir, kararlı duruma 4 gün içinde ulaşılır.
Doğrusallık:
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 (Bkz. 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. Dişi veya erkek sıçanlarda fertilite etkilenmemiştir. Sıçan ve farelerde yapılan uzun dönem çalışmalarda karsinojenite gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat
Magnezyum stearat (E470B)
Maltodekstrin
Silis, kolliodal hidrofobik
Sodyum nişasta glikolat (tip A)
Yeşil renkli kaplama için ön karışım*
Makrogol 6000

*SEPIFILM NT 3407 Açık-yeşil renkli kaplama için kuru önkarışımın içeriği: gliserol (E422a), hipromelloz (E464), bakır klorofilin (E141 ii), makrogol 6000, magnezyum stearat (E470B), titanyum dioksit (E171)

6.2. Geçimsizlikler

Veri yoktur.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

Nemden koruyacak şekilde sıkıca kapalı tutularak 30°C'nin altında oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Polietilen akış düzenleyicisi ve desikant jel içeren polietilen yeşil opak kapaklı kutuda 30 film kaplı tablet içerir.

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

Kullanımı gerekmeyen ilaçlar atık su veya kanalizasyon sistemine atılmamalıdır. Kullanılmayan ilaçları eczanenize götürünüz ve ulusal yönetmeliklere göre nasıl imha edileceğini sorunuz. Bu önlemler çevre korumasına yardımcı olacaktır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Servier İlaç ve Araştırma A.Ş.
Beybi Giz Kule K: 21/22/23/24
Meydan Sokak No. 1,
34398 Maslak Istanbul

Tel: (212) 329 14 00
Faks: (212) 290 20 30

8. RUHSAT NUMARASI
119/59

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 22.03.2006
Ruhsat yenileme tarihi:13.10.2011

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ
.....