

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

COVERAM 5 mg / 5mg tablet

2. KALİTATİF ve KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Perindopril arjinin 5 mg (3.395 mg perindopril'e karşılık gelen)

Amlodipin 5 mg (6.935 mg amlodipin besilata karşılık gelen)


Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 65.233 mg (bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Beyaz, çubuk şeklinde, bir yüzüne "5/5" kazılı diğer yüzü  baskılı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Daha önce aynı dozlarda perindopril ve amlodipin ile aynı zamanda tedavi edilen hastalarda esansiyel hipertansiyon ve/veya stabil koroner arter hastalığının ikame tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi: Genel doz tercihen sabahları aç karnına olmak üzere günde tek doz tablettir. Sabit doz kombinasyonu başlangıç tedavisi için uygun değildir. Pozoloji değişikliği gerektiği takdirde doz değiştirilebilir veya serbest kombinasyon ile bireysel titrasyon uygulanabilir.

Uygulama şekli: Oral kullanım içindir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği: Perindoprilatin eliminasyonu böbrek yetmezliği olan hastalarda azalmaktadır. Bu nedenle normal medikal izlemde kreatinin ve potasyum seviyeleri düzenli takip edilmelidir. Bu ilacı kreatinin klerensi 60 ml/dak'dan yüksek veya 60 ml/dak'ya eşit olan hastalar kullanabilir. ($Cl_{cr} \geq 60$ ml/dak). Kreatinin klerensi 60 ml/dak'dan düşük ($Cl_{cr} < 60$ ml/dak) olan hastalarda kullanılmamalıdır. Bu hastalarda tek

bileşenli bireysel doz titrasyonu önerilir. Amlodipin plazma konsantrasyonundaki değişiklikler ile böbrek yetmezliği derecesi arasında ilişki yoktur. (bakınız bölüm 4.4 “Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri” ve bölüm 5.2 “Farmakokinetik özellikler”)

Karaciğer yetmezliği: Karaciğer yetmezliği olan hastalarda bir doz rejimi belirlenmemiştir. Bu nedenle perindopril arjinin / amlodipin dikkatli kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon: Perindopril ve amlodipinin çocuklar ve ergenler üzerinde tek başına veya kombinasyon halinde etkililiği ve tolere edilebilirliği henüz belirlenmediğinden çocuklar ve ergenler tarafından kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon: Perindoprilatın eliminasyonu yaşlı hastalarda azalmaktadır. Bu nedenle normal medikal izlemde kreatinin ve potasyum seviyeleri düzenli takip edilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Perindopril ile ilişkili:

Bu ilaç aşağıdaki durumlarda KESİNLİKLE KULLANILMAMALIDIR:

- Perindopril'e veya herhangi bir başka ADE (anjyotensin dönüştürücü enzim) inhibitörüne aşırı duyarlılık
- Önceki ADE inhibitörü tedavisi ile ilişkili anjiyotetik ödem (Quincke ödemi) öyküsü
- Kalıtsal veya idyopatik anjiyotetik ödem
- Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde (Bakınız Bölüm 4.4 ve 4.6)

Amlodipin ile ilişkili:

Bu ilaç aşağıdaki durumlarda KESİNLİKLE KULLANILMAMALIDIR:

- Şiddetli hipotansiyon
- Amlodipin veya diğer dihidropiridinlere aşırı duyarlılık
- Kardiyojenik şok dahil şok
- Sol ventrikül çıkış yolunda obstrüksiyon (örn. ileri derece aortik stenoz)
- Stabil olmayan angina pectoris (Prinzmetal angina hariç)
- Akut miyokard enfarktüsü sonrası kalp yetmezliği (ilk 28 gün boyunca)
- Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde (Bakınız Bölüm 4.4 ve 4.6)
- Laktasyon

COVERAM 5 mg / 5mg ile ilişkili:

Yukarıda beher bileşen için listelenen tüm kontrendikasyonlar perindopril arjinin / amlodipin kombinasyonu için de geçerlidir.

- Yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Özel uyarılar

Perindopril ile ilişkili:

Aşırı duyarlılık/Anjiyoödem:

Perindopril'in de aralarında bulunduğu ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda nadiren, yüzde, ekstremitelerde, dudaklarda, dilde, glottiste ve/veya larinkste anjiyonörotik ödem görülebildiği bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Bu durum tedavi süresince herhangi bir zamanda görülebilir. Bu tür vakalarda perindopril/amlodipin tedavisi derhal kesilmeli ve hasta ödem ortadan kaybolana dek yakın gözlem altına alınmalıdır. Ödemin yalnızca yüz ve dudakları etkilediği hallerde, semptomları gidermek üzere antihistaminik ajanlar kullanılabilse de genellikle tedavisiz düzelir.

Anjiyoödem larinks ödemi ile birlikte ise öldürücü olabilir. Dil, glottis veya larinks etkilenmişse bu havayollarında tıkanmaya neden olabilir. Bu durumda hastaya derhal acil müdahale yapılmalıdır. Buna adrenalin verilmesi ve/veya açık havayolunun korunması da dahildir. Hasta semptomlar tamamen yokoluncaya ve düzeline kadar yakın tıbbi gözlem altına alınmalıdır

Önceden ADE inhibitörü tedavisi ile ilişkili olmayan anjiyoödem öyküsü bulunan hastalarda da ADE inhibitörü tedavisi ile anjiyoödem oluşma riski yüksektir (bkz. Bölüm 4.3).

ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda intestinal anjiyoödem çok nadir olarak görülmüştür. Bu hastalar karın ağrısı ile (bulantı veya kusma olsun olmasın) gelmiştir; bazı vakalarda önceden yüz anjiyoödemi görülmemiştir ve C-1 esteraz seviyeleri normaldir. Anjiyoödem, abdominal CT tarama, veya ultrason veya cerrahi müdahale ile teşhis edilmiş ve ADE inhibitörü tedavisi kesildikten sonra semptomlar kaybolmuştur. ADE inhibitörü kullanan ve karın ağrısı şikayeti olan hastalarda intestinal anjiyoödem ayırıcı tanıya dahil edilmelidir (bakınız Bölüm 4.8).

Düşük Yoğunlukta Lipoprotein (LDL) Aferezi Sırasında Anafilaktik Reaksiyonlar:

Nadir olarak, ADE inhibitörü kullanan hastalarda dekstran sülfat ile düşük yoğunlukta lipoprotein (LDL) aferezi sırasında ölümcül anafilaktik reaksiyonlar gözlemlenmiştir. Bu

reaksiyonlar her aferez öncesi geçici olarak ADE inhibitörü tedavisine ara verilerek engellenebilmektedir.

Desensitizasyon Sırasında Anafilaktik Reaksiyonlar:

Desensitizasyon tedavisi (örn. himenoptera venom) sırasında ADE inhibitörleri kullanan hastalarda ölümcül anafilaktik reaksiyonlar gözlemlenmiştir. Aynı hastalarda ADE inhibitörü tedavisine geçici olarak ara vermek suretiyle reaksiyonlar engellenmiştir ancak aynı koşullar oluştuğunda reaksiyonlar tekrar ortaya çıkmıştır.

Nötropeni/Agranülositoz/Trombositopeni/Anemi:

ADE inhibitörü kullanan hastalarda nötropeni/agranülositoz, trombositopeni ve anemi görüldüğü rapor edilmiştir. Böbrek fonksiyonları normal olan ve başka komplikasyonlar görülmeyen hastalarda nötropeni seyrek görülür. Kollajen vasküler hastalığı bulunan, immünoşüpresan, allopürinol veya prokainamid tedavisi gören veya bu komplikasyonların birlikte görüldüğü hastalarda, özellikle önceden böbrek yetmezliği olanlarda perindopril çok dikkatli kullanılmalıdır. Bu hastaların bazılarında ciddi enfeksiyonlar oluşmuştur ve bazı vakalarda bu enfeksiyonlar yoğun antibiyotik tedavisine cevap vermemiştir. Bu tür hastalara perindopril verildiği takdirde beyaz kan hücrelerinin periyodik sayımı önerilmektedir ve hastalardan en ufak enfeksiyon belirtisini bildirmeleri istenmelidir.

Özel kullanım önlemleri

Hipotansiyon:

ADE inhibitörleri kan basıncında düşüğe neden olabilir. Semptomatik hipotansiyon, komplikasyon göstermeyen hipertansif hastalarda nadiren görülür ve daha çok, diüretik tedavisi, diyete bağlı tuz kısıtlaması, diyaliz, ishal veya kusma sonucu volüm kaybı olan veya renine bağlı ciddi hipertansiyonu bulunan hastalarda görülmektedir (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8). Semptomatik hipotansiyon görülme riski yüksek hastalarda COVERAM ile tedavi sırasında kan basıncı, renal fonksiyonlar ve serum potasyum düzeyleri yakından izlenmelidir.

Kan basıncında aşırı düşüş sonucu miyokart enfarktüsü veya serebrovasküler kaza görülebilen, iskemik kalp veya serebrovasküler hastalığı bulunan hastalar için de aynı durumlar geçerlidir.

Hipotansiyon oluştuğu takdirde, hasta supin konumunda yatırılmalı ve gerekirse 9 mg/ml (%0.9) intravenöz sodyum klorür solüsyon infüzyonu yapılmalıdır. Geçici hipotansif yanıt doz artırımını için kontrendike değildir, volüm ekspansiyonu sonrası kan basıncı yükseldiğinde sorunsuz olarak doz arttırılabilir.

Aort ve mitral kapak stenozu / hipertrofik kardiyomiyopati:

Diğer ADE inhibitörleri gibi perindopril de mitral kapak stenozu olan ve aort stenozu veya hipertrofik kardiyomiyopati gibi sol ventrikül çıkışında obstrüksiyon bulunan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Böbrek fonksiyon bozuklukları:

Böbrek fonksiyon bozukluğu vakalarında (kreatinin klerensi < 60 ml/dak) tek bileşenli bireysel doz titrasyonu önerilir (bkz. Bölüm 4.2)

Potasyum ve kreatininin rutin kontrolü böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda normal tıbbi tedavinin bir parçasıdır (bkz. bölüm 4.8).

Bilateral renal arter stenozu veya tek böbrekte arter stenozu olan ve ADE inhibitörü ile tedavi edilen bazı hastalarda, kan üresi ve serum kreatinin düzeyinde, genellikle tedaviye ara verildiğinde tersine dönen artışlar görölmüştür. Bu durum özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda görölmektedir. Renovasküler hipertansiyon da varsa ciddi hipotansiyon ve böbrek yetmezliği riski de artmaktadır. Daha önceden bariz renal vasküler bozukluğu olmayan bazı hipertansif hastalarda, özellikle perindoprilin bir diüretik ile birlikte kullanıldığı durumlarda, kan üresi ve serum kreatinin düzeyinde genellikle önemsiz ve geçici artışlar görölmüştür. Bu durum daha çok önceden böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda görölmektedir.

Karaciğer yetmezliği:

ADE inhibitörleri, kolestatik sarılık ile başlayan, süratle kötüleşen hepatik nekroz ile devam eden ve bazen de ölümlle sonuçlanan bir sendrom ile nadiren ilişkilendirilmektedir. Bu sendromun mekanizması anlaşılamamıştır. ADE inhibitörü kullanan ve kendisinde sarılık gelişen veya hepatik enzimlerinde artış görölen hastalarda ADE inhibitörü tedavisi hemen kesilmeli ve uygun tıbbi tedavi uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Irk:

Siyah ırktan hastalarda ADE inhibitörlerinin neden olduğu anjiyoödem görülme sıklığı siyah olmayan hastalara kıyasla daha yüksektir. Diğer ADE inhibitörleri gibi perindopril de siyahi hastalarda diğerlerine göre kan basıncını düşürmede daha az etkili olabilir, bu durum siyahi hipertansif hastalarda düşük renin oranının daha yaygın olmasından kaynaklanmaktadır.

Öksürük:

ADE inhibitörü kullanımı sırasında öksürük bildirilmiştir. Öksürük produktif değildir, devamlıdır ve tedavi bırakıldığında kesilir. ADE inhibitörünün neden olduğu öksürük, öksürüğün ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulmalıdır.

Cerrahi/Anestezi:

Ciddi bir cerrahi operasyon geçiren hastalarda veya hipotansiyona neden olan ajanlar ile anestezi sırasında COVERAM, dengeleyici renin salımına bağlı anjiyotensin II oluşumunu engelleyebilir. Operasyondan bir gün önce tedaviye ara verilmelidir. Bu mekanizmaya bağlı olarak hipotansiyon oluşursa volüm ekspansiyonu ile düzeltilebilir.

Hiperkalemi:

Perindoprilin de dahil olduğu ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda serum potasyum düzeyinde artış görülmüştür. Böbrek yetmezliği, kötüleşen böbrek fonksiyonları, yaş (> 70 yaş), diabetes mellitus (şeker), eklenen olaylar, özellikle dehidratasyon, akut kardiyak dekompanyasyon, metabolik asidoz ve potasyum tutucu diüretikler (örn. spironolakton, eplerenon, triamteren, veya amilorid), potasyum süplemanları veya potasyum içeren tuzların birlikte kullanımı veya serum potasyum düzeyini arttıran ilaçlar (ör. Heparin) hiperkalemi gelişmesi için risk faktörleridir. Böbrek fonksiyonları bozulmuş hastaların potasyum tutucu diüretikler, potasyum süplemanları veya potasyum içeren tuz ikameleri kullanması sonucu serum potasyum seviyesinde artış görülebilir. Hiperkalemi ciddi, bazen ölümcül aritmiye yol açabilir. Eğer perindopril ile

yukarıda sayılan ilaçların birlikte kullanımı gerekli görülmüşse, dikkatli kullanılmalı ve serum potasyum seviyesi düzenli olarak izlenmelidir (Bakınız Bölüm 4.5).

Şeker hastaları:

Oral antidiyabetik ilaçlar veya insülin kullanan diyabetik hastalarda ADE inhibitörü ile tedavinin ilk ayında glisemik kontrol yakından izlenmelidir.

Amlodipin ile ilişkili:

Özel kullanım önlemleri

Karaciğer hastaları:

Tüm kalsiyum antagonistleri gibi amlodipinin yarı-ömrü karaciğer fonksiyonları bozulmuş hastalarda uzamaktadır. Dolayısıyla bu tür hastalarda ilaç dikkatli kullanılmalı ve hastanın hepatik enzimleri yakından izlenmelidir.

Kalp yetmezliği:

Kalp yetmezliği olan hastalar çok dikkatli tedavi edilmelidir.

İskemik olmayan nedenli NYHA III ve IV kalp yetmezliği olan hastalar üzerinde yapılan uzun dönem plasebo kontrollü amlodipin (PRAISE-2) çalışmasında, plaseboya kıyasla kötüleyen kalp rahatsızlığı vakalarında dikkate değer bir fark olmamasına rağmen amlodipin pulmoner ödem raporlarının artışı ile ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 5.1).

COVERAM 5 mg / 5mg ile ilişkili:

Özel kullanım önlemleri

Yardımcı maddeler:

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği veya glüköz-galaktoz malabsorpsiyon problemleri olan hastalarda COVERAM laktöz içermesi nedeniyle kullanılmamalıdır.

Etkileşimler:

COVERAM'ın lityum, potasyum tutucu diüretikler veya potasyum süplemanları, veya dantrolen ile birlikte kullanımı önerilmemektedir (bakınız Bölüm 4.5)

Gebelik ve laktasyon:

COVERAM laktasyon döneminde önerilmez (bakınız Bölüm 4.6). COVERAM tedavisine gebelik sırasında başlanmamalıdır. COVERAM'ın sürekli kullanımı zaruri görülmedikçe gebelik planlayan hastalar, gebelikte kullanılmak üzere güvenlik profili bulunan alternatif anti-hipertansif tedaviye devam etmelidir. Gebelik belirlendiğinde COVERAM tedavisi hemen kesilmeli ve uygunsa alternatif tedaviye başlanmalıdır (bakınız Bölüm 4.3 ve 4.6).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Perindopril ile ilişkili :

ÖNERİLMİYEN kombinasyonlar:

Potasyum tutucu diüretikler, potasyum süplemanları veya potasyum içeren tuz ikameleri: ADE inhibitörleri diüretiğe bağlı potasyum kaybını azaltır. Potasyum tutucu diüretikler (örn. spironolakton, triamteren, veya amilorid), potasyum süplemanları veya potasyum içeren tuz ikameleri, serum potasyum seviyesinde önemli artışlara yol açabilmektedir ve bu nedenle önerilmemektedir (bakınız Bölüm 4.4). Kanıtlanmış hiperkalemi nedeniyle birlikte kullanımın endike olduğu durumlarda çok dikkatli olunmalı ve serum potasyum seviyeleri sık sık izlenmelidir.

Lityum:

ADE inhibitörü ile lityumun birlikte kullanımı sırasında kanda lityum yoğunluğunda ve toksisitede (ciddi nörotoksosite) tersine çevrilebilir artışlar bildirilmiştir. Perindoprilin lityum ile birlikte kullanılması tavsiye edilmez. Eğer bir ADE inhibitörü ve bir potasyum tutucu diüretik kullanımı kaçınılmaz ise, lityum düzeylerinin yakından takibi gereklidir (bkz bölüm 4.4).

Estramustin:

Anjiyonörotik ödem gibi (anjiyoödem) advers etkilerde artış olabilir.

Kullanımı sırasında özel dikkat gerektiren kombinasyonlar:

Günde ≥ 3 g aspirin dahil steroid içermeyen antiinflamatuvar ilaçlar (NSAIDS):

Steroid içermeyen antiinflamatuvar ilaçların kullanımı akut böbrek yetmezliği dahil böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesi riskinin artmasına ve özellikle önceden beri böbrek fonksiyonları zayıf olan hastalarda serum potasyum seviyesinde artışa yol açabilir.

Özellikle yaşlılarda kombinasyon dikkatli kullanılmalıdır. Hastalar yeterli miktarda hidrate edilmeli ve birlikte tedavi başladıktan sonra ve devamında periyodik olarak böbrek fonksiyonları izlenmelidir.

Antidiyabetik ilaçlar (insülin, hipoglisemik sülfonamidler):

ADE inhibitörlerinin kullanımı, insülin veya hipoglisemik sülfonilüreleri kullanan hastalarda hipoglisemi etkilerini artırabilir. Hipoglisemik epizodların ortaya çıkması nadirdir (glükoz toleransında artma sonucu insülin gereksiniminin azalması).

Kullanımı sırasında dikkat gerektiren kombinasyonlar:

Diüretikler:

Diüretik kullanan, özellikle volüm ve tuz kaybı yaşayan hastalarda ADE inhibitörü ile tedaviye başlandıktan sonra kan basıncında aşırı miktarda azalma görülebilir. Diüretik kullanımına son vererek, düşük ve artan dozlarda perindopril ile tedavinin başında volüm ve tuz alımını artırarak hipotansif etki azaltılabilir.

Sempatomimetikler:

Sempatomimetikler ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkilerini azaltabilir.

Altın:

Enjekte edilen altın (sodyum aurotiyomalat) ve perindopril içeren birlikte ADE inhibitörü tedavisi gören hastalarda nadiren nitritoid reaksiyonlar (belirtiler: yüz kızarması , bulantı, kusma ve hipotansiyon) rapor edilmiştir.

Amlodipin ile ilişkili:

ÖNERİLMİYEN kombinasyonlar:

Dantrolen (infüzyon):

Hayvanlarda verapamil ve dantrolen I.V kullanımı sonrasında ölümcül ventriküler fibrilasyon gözlenmiştir. Bu sonuçlara dayanarak amlodipin ile dantrolen kombinasyonundan kaçınılmalıdır.

Kullanımı sırasında özel dikkat gerektiren kombinasyonlar:

CYP3A4 indükleyiciler (rifampisin, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, fosfenitoin, primidon gibi antiepileptik ilaçlar):

Bu tür indükleyicilerin amlodipinin hepatik metabolizmasını arttırması nedeniyle, birlikte kullanılması amlodipin plazma konsantrasyonunun azalmasına yol açabilir. Amlodipin ile CYP3A4 indükleyicilerin birlikte kullanımında dikkatli olunmalı ve gerekirse amlodipin pozolojisi değiştirilmelidir.

CYP3A4 inhibitörleri (itakonazol, ketokonazol):

Birlikte kullanımı amlodipinin plazma konsantrasyonunu ve buna bağlı olarak yan etkileri artırabilir. Amlodipin ile itrakonaol veya ketakonazol kombinasyonuna dikkat edilmeli ve gerekirse amlodipin pozolojisi değiştirilmelidir.

Kullanımı sırasında dikkat gerektiren kombinasyonlar:

Kalp yetmezliğinde kullanılan beta blokörler (bizoprolol, karvedilol, metoprolol):

Kardiyak yetmezliği olan hastalarda gizli veya kontrol edilemeyen kalp zayıflığı, hipotansiyon riski (negatif inotrop etkisi). Ayrıca, beta blokör, ekssesif hemodinamik geri tepme vakalarında sempatik refleksi minimize edebilir.

Diğer kullanım önerileri

Tekli tedavide amlodipin, tiazid diüretikler, beta blokörler, ADE inhibitörleri, uzun etkili nitratlar, dilaltı nitrogliserin, digoksin, varfarin, atorvastatin, sildenafil, anti-asit ilaçlar (alüminyum hidroksit jel, magnezyum hidroksit, simetikon), simetidin, steroidal olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, antibiyotikler ve oral hipoglisemik ilaçlar ile güvenli bir şekilde kullanılabilirdi.

Gerçekten, yapılan özel çalışmalar ile aşağıdaki ilaçların amlodipin üzerinde etkisi olmadığı görülmüştür:

- amlodipin ile simetidin birlikte kullanımı amlodipinin farmakokinetiklerini değiştirmemektedir.
- sildenafil ile amlodipin birlikte kullanıldığında her biri bireysel olarak kan basıncı düşürme etkisi göstermiştir.
- Greyfurt suyu: 20 sağlıklı gönüllüde tek doz 10 mg amlodipin ile 240 ml greyfurt suyu birlikte alındığında amlodipin farmakokinetikleri üzerinde belirli bir etkisi olmamıştır.

Ayrıca, yapılan özel çalışmalar ile amlodipinin aşağıdaki ilaçların farmakokinetik parametrelerini etkilemediği belirlenmiştir:

- atorvastatin: çok sayıda 10 mg amlodipin dozu ile 80 mg atorvastatin birlikte kullanıldığında atorvastatin sabit farmakokinetikleri değişmemiştir.
- digoksin: amlodipin ile digoksin birlikte kullanıldığında normal gönüllülerde serum digoksin seviyeleri veya digoksin renal klerensi değişmemiştir.
- varfarin: sağlıklı erkek gönüllülerde amlodipin birlikte kullanıldığında varfarinin protrombin yanıt süresi üzerindeki etkisini değiştirmemiştir. Amlodipin ile varfarinin birlikte kullanımı varfarinin protrombin yanıt süresini değiştirmemektedir.
- siklosporin: farmakokinetik çalışmalara göre amlodipin siklosporinin farmakokinetiklerini değiştirmemektedir.

Kullanımı sırasında özel dikkat gerektiren kombinasyonlar:

Baklofen: Antihipertansif etkiyi artırır. Kan basıncı ve renal fonksiyonlar izlenmeli, gerekirse antihipertansif dozu ayarlanmalıdır.

Kullanımı sırasında dikkat gerektiren kombinasyonlar:

- antihipertansif ilaçlar (örn. beta-blokörler) ve vazodilatörler: bu ilaçlar ile birlikte kullanılması perindopril ve amlodipinin hipotansif etkilerini artırabilir. Nitrogliserin ve diğer nitratlar veya diğer vazodilatörler ile birlikte kullanıldığında ilerde kan basıncı düşebilir, dolayısıyla dikkatli kullanılmalıdır.
- kortikosteroidler, tetrakozaktid: antihipertansif etkiyi azaltır (kortikosteroidlere bağlı olarak tuz ve su tutma).
- Alfablokörler (prazosin, alfüzosin, doksazosin, tamsulosin, terazosin): Artan hipertansif etki ve artan ortostatik hipotansiyon riski
- Amifostin: amlodipinin antihipertansif etkisini artırır.
- Trisiklik antidepressanlar/antipsikotikler/anestetikler: Artan hipertansif etki ve artan ortostatik hipotansiyon riski
-

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: İlk trimester **C**, 2. ve 3. trimester **D**.

COVERAM gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Yoktur.

Gebelik Dönemi

Perindopril ile ilişkili:

COVERAM'ın gebeliğin ilk trimestrinde kullanılması önerilmemektedir. (bakınız Bölüm 4.4). Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde COVERAM kullanımı kontrendikedir (bakınız Bölüm 4.3 ve 4.4).

Gebeliğin ilk trimestrinde ADE inhibitörlerine maruz kalmanın teratojenisite riskine ilişkin epidemiyolojik kanıtlar kesin olmasa da riskteki ufak artış gözardı edilemez.

Sürekli ADE inhibitörü kullanımı zaruri görülmedikçe gebelik planlayan hastalar gebelikte kullanılmak üzere güvenlik profili bulunan alternatif anti-hipertansif tedaviye devam etmelidir. Gebelik belirlendiğinde COVERAM tedavisi hemen kesilmeli ve uygun görüldüğü takdirde alternatif tedaviye başlanmalıdır.

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterleri sırasında ADE inhibitörüne maruz kalmanın insan fetotoksisite (renal fonksiyonlarda artış, oligohidramnios, kafatası kemiklerinin oluşmasında gecikme) ve neonatal toksisiteye (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) yol açtığı bilinmektedir (bkz.Bölüm 5.3).

Gebeliğin ikinci trimestrinden itibaren ADE inhibitörlerine maruz kalınmışsa ultrason ile renal fonksiyonlar ve kafatası kontrolü tavsiye edilmektedir.

Anneleri ADE inhibitörü kullanan bebekler hipotansiyon riskine karşı dikkatle takip edilmelidir (Bakınız Bölüm 4.3 ve 4.4).

Amlodipin ile ilişkili:

Sınırlı sayıda gebelikte elde edilen verilere göre amlodipin ve diğer kalsiyum kanal blokörlerinin fetüs sağlığı üzerinde herhangi bir yan etkisi yoktur. Yinede geciken doğum riski olabilir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda teratojenik etki görülmemiştir (bakınız Bölüm 5.3).

Dolayısıyla COVERAM gebeliğin ilk trimestrinde önerilmemektedir. Gebelik planlanıyorsa veya onaylanmışsa en kısa zamanda alternatif tedaviye başlanmalıdır.

COVERAM gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde kontrendikedir.

Gebeliğin ikinci trimestrinden itibaren COVERAM kullanılmışsa ultrason ile renal fonksiyonlar ve kafatası kontrolü tavsiye edilmektedir.

İn utero ADE inhibitörüne maruz kalmış bebekler hipotansiyon, oligüri ve hiperkalemi riskine karşı yakından takip edilmelidir.

Laktasyon dönemi

Laktasyon sırasında perindopril veya amlodipinin tek başına veya birlikte kullanımına ilişkin klinik veri bulunmamaktadır. Bu nedenle emziren kadınlarda COVERAM kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Perindopril arjininin fertilite üzerindeki etkisi araştırılmamıştır. Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda oral yoldan günde 10 mg/kg perindopril tert-bütülamın kullanımında erkekte veya kadın fertilitesi üzerinde etkisi gözlemlenmemiştir. Hayvanlar üzerinde amlodipin ile yapılan toksikolojik çalışmalarda fertilite açısından insana zararlı bir etki gözlemlenmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

COVERAM'ın araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilerine ilişkin çalışma yapılmamıştır. Araç kullanırken veya makine çalıştırırken bazen sersemleme hissi ve yorgunluk görülebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Ayrı ayrı kullanılan perindopril veya amlodipin tedavisinde aşağıdaki istenmeyen etkiler görülmüş, ayrılmış raporlar dahil vücut sistemine ve aşağıdaki sıklıklara göre MedDRA sistemi ile sınıflandırılmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Kan ve lenfatik sistemi hastalıkları:

Çok seyrek: Hemoglobin sayısında artış ve hematokrit, trombositopeni, lökopeni/nötropeni ve agranülositoz veya pansitopeni vakaları. Konjenital G-6PDH eksikliği olan hastalarda hemolitik anemi rapor edilmiştir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Çok seyrek: Ürtiker

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Çok seyrek: hiperglisemi, kilo alma, kilo verme

Psikiyatrik hastalıkları:

Yaygın olmayan: Ruh hali ve uyku bozuklukları, uykusuzluk

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: baş ağrısı, sersemleme hissi, vertigo, parestezi, uyuklama hali.

Yaygın olmayan: tremor, tat alma bozuklukları, baygınlık, hipoestezi.

Çok seyrek: zihin karışıklığı, periferal nöropati, hipertoni.

Göz hastalıkları:

Yaygın: görme bozuklukları

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Yaygın: tinnitus (uğultu)

Kardiyak hastalıkları:

Yaygın: kalp çarpıntısı

Yaygın olmayan: senkop

Çok seyrek: aritmi (bradikardi, ventriküler taşikardi ve atriyal fibrilasyon dahil), angina pectoris, yüksek risk grubu hastalarda aşırı hipotansiyon sonucunda olası miyokard enfarktüsü (bkz. bölüm 4.4)

Vasküler hastalıkları:

Yaygın: Kızarma, hipotansiyon ve hipotansiyona bağlı etkiler

Çok seyrek: vaskülit, yüksek risk grubu hastalarda aşırı hipotansiyon sonucunda olası sekonder inme (bkz.bölüm 4.4)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları:

Yaygın: öksürük, dispne

Yaygın olmayan: bronkospazm, rinit.

Çok seyrek: eozinofilik pnömoni

Gastrointestinal hastalıkları:

Yaygın: bulantı, kusma, karın bölgesinde ağrı, hazımsızlık, ishal, kabızlık, disguzi

Yaygın olmayan: ağız kuruluğu, değişen tuvalet alışkanlıkları, tat duyusunda bozukluk

Çok seyrek: pankreatit, gastrit, dişeti hiperplazisi

Hepato-bilier hastalıkları:

Çok seyrek: sarılık, sitolitik veya kolestatik sarılık (bkz. bölüm 4.4)

Deri ve derialtı doku hastalıkları:

Yaygın: kabartı, döküntü, kaşıntı

Yaygın olmayan: alopesi, purpura, deride renk değişimi, yüz, ekstremiteler, dudaklar, mukoza, dil, glottis ve/veya larenkste anjiyoödem.

Çok seyrek: multiform eritem, Stevens-Johnson Sendromu, Quinke ödemi.

Kas - iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Yaygın: kas krampları

Yaygın olmayan: eklem ağrısı, kas ağrısı, sırt ağrısı

Böbrek ve idrar hastalıkları:

Yaygın olmayan: böbrek yetmezliği, miktürasyon bozuklukları, noktüri, idrara çıkma sıklığında artış.

Çok seyrek: akut böbrek yetmezliği

Üreme sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: iktidarsızlık, jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları:

Yaygın: asteni, ödem, periferik ödem, yorgunluk

Yaygın olmayan: ağrı, kırıklık, göğüs ağrısı

Araştırmalar:

Böbrek yetmezliği, ciddi kalp yetmezliği ve renovasküler hipertansiyon olduğu durumlarda tedavinin kesilmesiyle geri dönüşümlü olan hiperkalemi, üre ve plazma kreatinin düzeylerinde yükselme görülebilir. Nadiren karaciğer enzimleri ve serum bilirubin seviyelerinde artış rapor edilmiştir.

Klinik deneyler:

EUROPA çalışmasının randomize dönemi (bkz. Bölüm 5.1) boyunca yalnız ciddi advers etkiler toplanmıştır. Çok az hastada ciddi advers etki görülmüştür: 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. Daha fazla hasta öksürük, hipotansiyon veya plaseboya kıyasla diğer perindopril intoleransı nedeniyle (perindopril %6.0 (n=366) plasebo %2.1 (n=129)) çalışmayı bırakmıştır.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

COVERAM ile ilişkili:

COVERAM kullanımında doz aşımına ilişkin bilgi bulunmamaktadır.

Amlodipin ile ilişkili:

Belirtiler ve semptomlar:

Amlodipin ile ilişkili olarak insanlarda kasıtlı doz aşımı deneyimi sınırlıdır. Yüksek doz aşımı sonucunda, sonrasında belirgin ve muhtemelen devam eden sistemik hipotansiyon ile aşırı periferel vazodilatasyon oluşabilir.

Tedavi:

Amlodipin dozu aşımına bağlı oluşan hipotansiyonun kardiyolojik yoğun bakım ünitesinde takip edilmesi gerekir. Vasküler ton ve kan basıncını iyileştirmede kontrendikasyon bulunmadığı takdirde bir vazokonstriktör kullanılabilir. İntravenöz kalsiyum glukonat kalsiyum kanal blokajın etkilerini tersine döndürmeye faydalı olabilir.

Amlodipin diyaliz edilemez.

Perindopril ile ilişkili:

Belirtiler ve semptomlar:

İnsanlarda perindopril dozu aşımına ilişkin sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. ADE inhibitörlerinde doz aşımı durumunda görülmesi beklenen semptomlar, hipotansiyon, dolaşıma bağlı şok, elektrolit bozuklukları, böbrek yetmezliği, hipervantilasyon, taşikardi, çarpıntı, bradikardi, sersemleme, anksiyete ve öksürüktür.

Tedavi:

Doz aşımında tavsiye edilen tedavi normal salin solüsyonun intravenöz infüzyonudur. Eğer belirgin hipotansiyon varsa, hastanın başı biraz aşağıda olacak şekilde sırtüstü yatırılması (şok pozisyonu) uygun olur. Mümkünse anjiyotensin II infüzyonu ve/veya intravenöz katekolaminler uygulanabilir. Perindopril hemodiyaliz yoluyla genel dolaşımdan atılabilir. (bkz Bölüm 4.4). Tedaviye direnen bradikardi durumunda pacemaker tedavisi endikedir. Hayati belirtiler, serum elektrolitler ve kreatinin konsantrasyonları sürekli izlenmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: ADE inhibitörleri ve kalsiyum kanal blokörleri

ATC kodu: C09BB04

Perindopril:

Perindopril, anjiyotensin I'ı anjiyotensin II'ye dönüştüren enzimin bir inhibitörüdür (ADE inhibitörü). Dönüştürücü enzim, diğer adıyla kinaz, anjiyotensin I'in, vazokonstriktör bir madde olan anjiyotensin II'ye dönüşmesini sağladığı gibi vazodilatör bradikininin bozunarak inaktif heptapeptide dönüşmesine neden olan bir ekzopeptidazdır. ADE inhibisyonu sonucunda plazmadaki anjiyotensin II azalır ve bu da plazma renin aktivitesinde artışa (renin salımının negatif "feedback" etkisi durdurulduğundan) ve aldosteron salgısında azalmaya neden olur. ADE bradikininini etkisizleştirdiğinden, ADE inhibisyonu sonucu dolaşan ve lokal kallikrein-kinin sisteminin aktivitesi (ve buna bağlı olarak prostaglandin sistem aktivitesi) artar. Bu mekanizmanın ADE inhibitörlerinin kan basıncı düşürücü etkisine yardımcı olması ve bazı yan etkilerinden (örn. öksürük) kısmen sorumlu olması muhtemeldir.

Perindopril, aktif metaboliti perindoprilat yoluyla etki eder. Diğer metabolitler herhangi *in vitro* ADE inhibisyonu etkisi göstermemiştir.

Hipertansiyon:

Perindopril, hafif, orta ya da ileri, her derecede hipertansiyonda etkilidir. Ayakta ve yatar pozisyonda sistolik ve diyastolik arteryel basınçta bir azalma gözlenmiştir.

Perindopril periferel vasküler direnci azaltarak kan basıncını düşürür. Sonuç olarak kan atımına etkisi olmadan periferel kan akışı artar.

Glomerular filtrasyon oranı (GFR) genelde değişmezken renal kan akışı artar.

Tek bir dozdan sonra antihipertansif etki, 4 ve 6. saatler arasında maksimumdur ve 24 saat boyunca devam eder, geçiş etkisi tepe etkisinin %87'si ile %100'ü arasındadır.

Kan basıncında düşüş hemen meydana gelir. Yanıt veren olgularda, kan basıncında bir ay içinde normale döner ve taşıfilaksi ortaya çıkmaksızın devam eder.

Tedavinin kesilmesinin herhangi bir rebound etkisi yoktur.

Perindopril sol ventrikül hipertrofisini azaltır.

Erkeklerde perindoprilin vazodilatör özellikleri kanıtlanmıştır. Geniş arter esnekliğini geliştirir ve küçük arterlerin ortam:lümen oranını düşürür.

Stabil koroner arter hastaları:

EUROPA çalışması 4 yıl süren çokmerkezli, uluslararası, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü klinik bir çalışmadır.

18 yaş üstü oniki bin iki yüz on sekiz (12218) hasta 8 mg perindopril tert-bütülinin (10 mg perindopril arjinine eşdeğer) (n=6110) veya plasebo (n=6108) ile randomize edilmiştir.

Deney popülasyonunda koroner arter hastalığı görülüyordu ancak kalp rahatsızlığına ait klinik belirtiler bulunmuyordu. Toplamda hastaların %90'ı geçmişte miyokardiyal enfarktüs ve/veya koroner revaskülarizasyon geçirmişti. Hastaların çoğuna konvansiyonel tedavinin yanısıra trombosit inhibitörleri, lipid düşürücü ilaçlar ve beta-blokörleri içeren çalışma ilaçları verilmiştir.

Temel etkinlik kriterleri, kardiyovasküler mortalite, ölümcül olmayan miyokardiyal enfarktüs ve/veya başarıyla geri döndürülen kardiyak arrestin bir karmasıdır. Günde bir defa 8 mg perindopril tert-bütülinin (10 mg perindopril arjinine eşdeğer) ile tedavi sonucunda birincil sonlanım noktasında %1.9 belirgin mutlak bir azalma görülmüştür (%20 bağıl risk azalması, %95CI [9.4; 28.6] – p<0.001).

Miyokardiyal enfarktüs 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.

Amlodipin:

Amlodipin dihidropiridin grubundan (yavaş kanal blokörü veya kalsiyum iyon antagonisti) bir kalsiyum iyon akın inhibitörüdür ve kalsiyum iyonlarının kardiyak ve vasküler düz kaslarına transmembran akınını engeller.

Amlodipinin antihipertansif etkisi vasküler düz kası üzerindeki doğrudan gevşetici etkisine dayanmaktadır. Amlodipinin anginayı ortadan kaldırmasını sağlayan mekanizma tam olarak ortaya konulmamıştır ancak amlodipin toplam iskemik yükü iki yoldan azaltır:

- amlodipin periferel arteryolleri genişletir ve böylece toplam periferel direnci (ard yükü) azaltır. Kalp atım hızı aynı kaldığından kalpteki bu yük boşalımı miyokardiyal enerji tüketimini ve oksijen ihtiyacını azaltır.
- Amlodipinin aksiyon mekanizması ayrıca ana koroner arterlerin ve koroner arteriyollerin normal ve iskemik bölgelerde genişlemesine neden olur. Bu genişleme koroner arter spazmı (Prinzmetal veya varyant angina) olan hastalarda miyokardiyal oksijen dağıtımını artırır.

Hipertansiyon hastalarında günlük tek doz ile ayakta ve yatar pozisyonda 24 saatlik zaman aralığı içerisinde kan basıncında klinik açıdan önemli düşüşler görülür. Etkinin yavaş başlaması nedeniyle akut hipotansiyon amlodipin kullanımının önemli bir özgesi değildir.

Angina hastalarında, amlodipin günde bir kez alındığında toplam egzersiz süresini, angina başlangıcına kadar geçen süreyi ve 1mm ST segment depresyonu için geçen süreyi artırır, hem angina atak sıklığını hem de gliseril trinitrat tablet tüketimini azaltır.

Amlodipinin plazma lipid seviyelerindeki herhangi bir değişiklik veya metabolik advers etkiler ile ilgisi yoktur ve astım, diyabet ve gut hastalarında kullanılması uygundur.

Kalp Krizini Önlemek için Antihipertansif ve Lipid Düşürücü Tedavi Deneyi (ALLHAT) adlı randomize, çift kör morbidite-mortalite çalışması daha yeni ilaç tedavilerini karşılaştırmak amacıyla yapılmıştır: hafif ile orta seviyede hipertansiyon tedavisinde birinci basamak tedavi olarak amlodipin 2.5-10 mg/gün (kalsiyum kanal blokörü) veya lisinopril 10-40 mg/gün (ADE inhibitörü) karşılık tiazid-diüretik tedavisi, klortalidon 12.5-25 mg/gün.

55 yaş ve üzeri toplam 33.357 hipertansif hasta randomize edilmiş ve ortalama 4.9 yıl boyunca takip edilmiştir. Hastalar en azından ilave bir Koroner Kalp Hastalığı (KKH) riski taşımaktadır: miyokard enfarktüsü veya kayıttan en az 6 ay öncesinde geçirilen inme veya diğer aterosklerotik Kardiyovasküler hastalık (toplamda %51.5), tip 2 diyabet (%36.1), HDL-C < 35 mg/dL (%11.6), elektrokardiyogram veya ekokardiyografi ile belirlenen sol ventriküler hipertrofi (%20.9), halen sigara kullanıyor olmak (%21.9).

Primer son nokta fatal veya nonfatal miyokard enfarktüsü bileşimidir. Amlodipin bazlı tedavi ile klortalidon bazlı tedavi arasında primer son noktalarda belirgin bir fark yoktur: RR 0.98 %95 CI(0.90-1.07) p=0.65. Sekonder son noktalar arasında kalp yetmezliği insidansı (bileşik kombine kardiyovasküler son noktanın bileşeni) klortalidon grubuna

kıyasla amlodipin grubunda belirgin şekilde yüksektir (%10.2'ye karşı %7.7, RR 1.38, %95 CI [1.25-1.52] p<0.001).

Yinede amlodipin bazlı tedavi ile klortalidon bazlı tedavi arasında her türlü mortalite bakımından belirgin bir fark yoktur. RR 0.96 %95 CI [0.89-1.02] p=0.20.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Perindopril ve amlodipinin kombinasyondaki absorpsiyonunun oran ve boyutu herbirinin bireysel tablet formülasyonlarındaki absorpsiyon oran ve boyutundan çok farklı değildir.

Perindopril ile ilişkili:

Emilim:

Oral kullanım sonrası perindoprilin emilimi hızlıdır ve konsantrasyon doruğu 1 saat içinde tamamlanır. Perindoprilin plazma yarı ömrü 1 saate eşittir.

Dağılım:

Serbest perindoprilatın dağılım hacmi yaklaşık 0.2 l/kg'dur. Perindoprilatın plazma proteinlerine, özellikle ADElere bağlanma oranı %20'dir, ancak konsantrasyona bağımlıdır.

Biyotransformasyon:

Perindopril bir ön ilaçtır. Alınan perindopril dozunun yüzde yirmi yedisi kan akımına aktif metabolit perindoprilat olarak ulaşır. Aktif perindoprilata ek olarak perindopril hepsi inaktif olan 5 metabolit daha oluşturur. Perindoprilat doruk plazma konsantrasyonuna 3-4 saat içinde ulaşılır.

Gıda tüketimi perindoprilat oluşumunu, yani biyoyararlanımı, azaltır. Bu nedenle perindopril arjinin tek doz olarak sabahları yemekten önce alınmalıdır.

Eliminasyon:

Perindoprilat idrarda yokolur ve serbest bölümün terminal yarı ömrü yaklaşık 17 saattir ve 4 gün içinde sabit duruma ulaşılır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Perindopril dozu ile plazmada maruz kalışı arasında lineer bir ilişki olduğu daha önce kanıtlanmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Böbrek ve kalp yetmezliği olan hastalarda ve yaşlılarda perindoprilatın eliminasyonu azalmaktadır. Bu nedenle olağan tıbbi takip sırasında kreatinin ve potasyum seviyelerinin sık sık izlenmelidir.

Perindoprilatın diyalizle klerensi 70 ml/dakikadır.

Sirozlu hastalarda perindopril kinetiği değişmiştir: ana maddenin karaciğer klerensi yarı yarıya azalır. Bununla beraber, oluşan perindopril miktarı değişmez, bu nedenle doz ayarlaması gerekli değildir. (bakınız bölüm 4.2 ve 4.4)

Amlodipin ile ilişkili:

Emilim:

Oral kullanım sonrasında amlodipin iyi emilir ve kan seviye dorukları doz sonrası 6 ile 12 saat arasındadır.

Dağılım:

Dağılım hacmi yaklaşık 21 l/kg'dır. Biyoyararlanımı gıdalardan etkilenmez. İn vitro çalışmalar amlodipinin plazma proteinlerine bağlanma oranının yaklaşık % 97.5 olduğunu göstermiştir.

Biyotransformasyon:

Mutlak biyoyararlanım %64 ile %80 arasında tahmin edilmektedir.

Eliminasyon:

Terminal eliminasyon yarılanma ömrü 35 ile 50 saat arasındadır ve günlük tez doz ile tutarlıdır. Amlodipinin çoğunluğu karaciğerde inaktif metabolit haline dönüşür. Kullanılan dozun %60'ı idrar ile atılır, %10'u değişmez.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Yaşlı hastalarda kullanımı: Amlodipin doruk plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi yaşlılarda ve daha genç hastalarda aynıdır. Amlodipin klerensi yaşlı hastalarda EAA ve eliminasyon yarı ömrünü artıracak şekilde düşmektedir. Konjestif kalp yetmezliği bulunan hastalarda EAA ve eliminasyon yarı ömrünün uzaması incelenen yaş grubu hastalarda beklendiği gibidir.

Karaciğer fonksiyonları zayıf hastalarda: kalsiyum antagonistleri gibi amlodipin yarı ömrü karaciğer fonksiyonları zayıf olan hastalarda uzamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri:

Perindopril:

Kronik oral toksisite çalışmalarında (sıçan ve maymunlar) hedef organ böbrektir ve zarar tersine çevrilebilmektedir.

İn vitro ve in vivo çalışmalarda mutajenisiteye rastlanmamıştır.

Üreme toksisitesi çalışmalarında (sıçan, fare, tavşan ve maymunlar) embriyotoksisite veya tertaojenisiteye rastlanmamıştır. Yinede ADE inhibitörlerinin, sınıf olarak, fetal ölümlerle sonuçlanan ve geç fetal gelişime neden olan advers etkileri ve kemirgenler ve tavşanlarda konjenital etkileri (renal lezyonlar ve doğum öncesi ve sonrası mortalitede artış gözlenmiştir) tetiklediği gösterilmiştir.

Sıçanlar ve fareler üzerinde yapılan uzun dönem çalışmalarında karsinojenisite görülmemiştir.

Amlodipin:

Güvenlik farmakolojisi, jenotoksisite, karsinojenisite, fertilitte ve tekrarlayan dozlar açısından hayvanlar üzerinde yapılan toksikoloji çalışmaları insanlar için özel bir risk olmadığını göstermiştir. Sıçanlarda reproduktif toksikoloji çalışmaları gebelik süresinin uzadığını ve doğum öncesi ve sonrası mortalite oranlarında artış göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat

Mikrokristal selüloz (E460)

Silis, koloidal anhidrik (E551)

Magnezyum stearat (E470B)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil

6.3. Raf ömrü

Raf ömrü 24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, kuru yerde saklayınız.

Nemden korumak için kutuyu sıkıca kapalı tutunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Polietilen akış azaltıcısı bulunan ve desikant jel içeren polietilen kapaklı polipropilen tüpte 30 tablet

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

“Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

LES LABORATOIRES SERVIER – FRANSA lisansı ile,

Servier İlaç ve Araştırma A.Ş.

Beybi Giz Kule, Meydan Sok. No. 1 Kat: 22-23-24

34398 Maslak, İstanbul

Tel : 0212 329 14 00

Faks : 0212 290 20 30

8. RUHSAT NUMARASI

129/29

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk Ruhsat tarihi: 05.11.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ