

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AMLOPER 4/5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Perindopril erbumin	4 mg
Amlodipin	5 mg (6,93 mg amlodipin besilata karşılık gelen)

Yardımcı maddeler:

Mannitol (E421)	79,87 mg
Sodyum nişasta glikolat	6,00 mg
Sodyum karbonat anhidr	0,50 mg
Lesitin (soya (E322))	0,08 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Beyaz renkli, oblong, bikonveks film kaplı tabletler şeklindedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Daha önce aynı dozlarda perindopril ve amlodipin ile aynı zamanda tedavi edilen hastalarda esansiyel hipertansiyon ve/veya 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: Perindoprilatın 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 erbumin/amlodipin dikkatli kullanılmalıdır.

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

Geriyatrik 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 (anjiyotensin dönüştürücü enzim) inhibitörüne aşırı duyarlılık
- Önceki ADE inhibitörü tedavisi ile ilişkili anjiyonörotik ödem (Quincke ödemi) öyküsü
- Kalıtsal veya idyopatik anjiyonörotik 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

AMLOPER 4 mg/ 5 mg ile ilişkili:

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

- Yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık

AMLOPER soya yağı ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan kişiler bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

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 (Bakınız 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 yok oluncaya 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 (Bakınız Bölüm 4.3).

ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda intestinal anjiyoödem nadiren görülmüştür. Bu hastalar karın ağrısı ile (bulantı veya kusma olsun olmasın) gelmiştir; bazı vakalarda önceden yüz anjiyoödemini 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 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, immünosüpresan, 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 ciddi renine bağımlı hipertansiyonu bulunan hastalarda görülmektedir (Bakınız Bölüm 4.5 ve 4.8).

Semptomatik kalp yetmezliği olan hastalarda, renal yetmezliğe bağlı olsun ya da olmasın, semptomatik hipotansiyon gözlenmiştir. Bu durumun, yüksek dozda kıvrım diüretikleri kullanımı, hiponatremi veya fonksiyonel renal yetmezliğe bağlı olarak daha şiddetli derecelerde kalp yetmezliği olan hastalarda görülmesi daha muhtemeldir.

Semptomatik hipotansiyon görülme riski yüksek hastalarda AMLOPER ile tedavi sırasında kan basıncı, renal fonksiyonlar ve serum potasyum düzeyleri yakından izlenmelidir.

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

Hipotansiyon olduğu takdirde, hasta supin konumunda yatırılmalı ve gerekirse 9 mg/ml (%0.9) intravenöz sodyum klorür solüsyon infüzyonu yapılmalıdır. Geçici hipotansif yanıt takip eden dozlar için kontrendikasyon değildir, volüm ekspansiyonu sonrası kan basıncı yükseldiğinde sorunsuz olarak takip eden dozlar verilebilir.

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 (Bakınız Bölüm 4.2)

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

Bilateral renal arter stenozu veya tek böbrek ve renal arter stenozu olan ve ADE inhibitörü ile tedavi edilen bazı hastalarda, kan üre ve serum kreatinin düzeyinde, genellikle tedaviye ara verildiğinde tersine dönen artışlar görülmüştür. Bu durum özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda görülmektedir. 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 perindopril tedavisinin ilk haftalarında böbrek fonksiyonları yakından takip edilmelidir. 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 üre ve serum kreatinin düzeyinde genellikle ufak (minör) ve geçici artışlar görülmüştür. Bu durum daha çok önceden böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda görülmektedir. Diüretiğin ve/veya perindoprilin dozunun azaltılması ve/veya kesilmesi gerekebilir.

Karaciğer yetmezliği:

ADE inhibitörleri, kolestatik sarılık ile başlayan, süratle kötüleşen hepatik nekroz ile devam eden ve bazen de ölümlü sonuçlanan bir sendrom ile nadiren ilişkilendirilmektedir.

Bu sendromun mekanizması anlaşılamamıştır. ADE inhibitörü kullanan ve kendisinde sarılık gelişen veya hepatik enzimlerinde artış görülen hastalarda ADE inhibitörü tedavisi hemen kesilmeli ve uygun tıbbi tedavi uygulanmalıdır (Bakınız 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 prodüktif 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 AMLOPER, kompensatuvar 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 dekompanseasyon, 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 görülürse, 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.

Lityum:

Lityum ve perindoprilin kombinasyonu genellikle önerilmemektedir (Bakınız Bölüm 4.5).

Potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviyeleri veya potasyum içeren tuz ikame ürünleri:

Perindopril ile potasyum tutucu diüretiklerin, potasyum takviyelerinin veya potasyum içeren tuz ikame ürünlerinin kombine olarak kullanımı önerilmez (Bakınız Bölüm 4.5).

Gebelik:

Gebelik sırasında ADE inhibitörleri ile tedaviye başlanmamalıdır. Gebelik planlayan hastalar, devamlı ADE inhibitör tedavisi zorunlu görülmedikçe, gebelikte kullanımına yönelik güvenilirlik profili belirlenmiş alternatif antihipertansif tedavilere yönelendirilmelidir. Gebelik teşhisi konulduğunda ADE inhibitörü ile tedavi hemen kesilmeli ve uygun görülürse alternatif tedavi başlatılmalıdır (Bakınız Bölüm 4.3 ve 4.6).

Stabil koroner arter hastalığı:

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

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 perindopril kullanımına ilişkin bir deneyim yoktur.

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 hepatic 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 (Bakınız Bölüm 5.1).

AMLOPER 4 mg /5 mg ile ilişkili:

Özel kullanım önlemleri

Yardımcı maddeler:

AMLOPER her dozunda 1mmol (23 mg)'dan az sodyum ihtiva eder; Bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

AMLOPER az miktarda mannitol içermektedir. Dozu nedeniyle uyarı gerektirmemektedir.

Etkileşimler:

AMLOPER'in lityum, potasyum tutucu diüretikler veya potasyum süplemanları, veya dantrolen ile birlikte kullanımı önerilmemektedir (Bakınız Bölüm 4.5).

Gebelik ve laktasyon:

AMLOPER laktasyon döneminde önerilmez (Bakınız Bölüm 4.6). AMLOPER tedavisine gebelik sırasında başlanmamalıdır. AMLOPER'in sürekli kullanımı zaruri görülmedikçe gebelik planlayan hastalar, gebelikte kullanılmak üzere güvenlik profili bulunan alternatif anti-hipertansif tedaviye devam etmelidir. Gebelik belirlendiğinde AMLOPER tedavisi hemen kesilmeli ve uygunsuz 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 nörotoksisite) 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 (Bakınız Bölüm 4.4).

Estramustin:

Anjiyonörotik ödem gibi (anjiyoödem) advers etkilerde artış olabilir.

Kullanımı sırasında özel dikkat gerektiren kombinasyonlar:

Günde ≥ 3 g aspirin dahil non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ):

Non-steroid 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:

ADE inhibitörlerinin kullanımı, insülin veya oral hipoglisemik ajan kullanan hastalarda hipoglisemi etkisini ve riskini artırabilir.

Bu durumun kombine tedavinin ilk haftalarında ve renal yetmezliği olan hastalarda meydana gelme olasılığı daha yüksektir.

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 edilebilir altın (sodyum aurotiyomalat) ve perindopril gibi ADE inhibitörlerinin birlikte kullanılması ile 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 ve 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 (itrakonazol, ketokonazol):

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

Kullanımı sırasında dikkat gerektiren kombinasyonlar:

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

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

Diğer kombinasyonlar

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, non-steroid antiinflatuvar ilaçlar, antibiyotikler ve oral hipoglisemik ilaçlar ile güvenli bir şekilde kullanılabilir.

Aşağıdaki ilaçların amlodipin üzerinde etkisi olmadığı görülmüştür:

- Amlodipin ile simetidin birlikte kullanımı amlodipinin farmakokinetiklerini değiştirmemektedir.
- Sildefanil ile amlodipin birlikte kullanıldığında her biri bireysel olarak kan basıncını azaltıcı etki göstermiştir.
- Greyfurt suyu: 20 sağlıklı gönüllüde tek doz 10 mg amlodipin ile 240 ml greyfurt suyu birlikte alındığında amlodipin farmakokinetikleri üzerinde anlamlı 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 kararlı durum farmakokinetikleri değişmemiştir.

- Digoksin: amlodipin ile digoksin birlikte kullanıldığında normal gönüllülerde serum digoksin seviyeleri veya digoksin renal klerensi değişmemiştir.
- Varfarin: sağlıklı erkek gönüllülerde amlodipin ile birlikte kullanıldığında, varfarinin protrombin yanıt süresi üzerindeki etkisi değişmemiştir. Amlodipin ile varfarinin birlikte kullanımı varfarinin protrombin yanıt süresini değiştirmemektedir.
- Siklosporin: farmakokinetik çalışmalara göre amlodipin siklosporinin farmakokinetiklerini anlamlı olarak 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 kan basıncı daha da düşebilir, dolayısıyla dikkatli kullanılmalıdır.
- Kortikosteroidler, tetrakozaktid: antihipertansif etkide azalma (kortikosteroidlere bağlı olarak tuz ve su tutulumu).
- Alfablokörler (prazosin, alfuzosin, doksazosin, tamsulosin, terazosin): Artan hipertansif etki ve artan ortostatik hipotansiyon riski
- Amifostin: Amlodipinin antihipertansif etkisini artırabilir.
- Trisiklik antidepresanlar/antipsikotikler/anestetikler: Artan hipertansif etki ve artan ortostatik hipotansiyon riski

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ait etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ait etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

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

AMLOPER gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Yoktur.

Gebelik Dönemi

Perindopril ile ilişkili:

AMLOPER'in gebeliğin ilk trimestrinde kullanılması önerilmemektedir. (Bakınız Bölüm 4.4).

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde AMLOPER 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 AMLOPER 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 (Bakınız 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 AMLOPER gebeliğin ilk trimestrinde önerilmemektedir. Gebelik planlanıyorsa veya onaylanmışsa en kısa zamanda alternatif tedaviye başlanmalıdır.

AMLOPER gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde kontrendikedir.

Gebeliğin ikinci trimestrinden itibaren AMLOPER 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 AMLOPER kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Perindopril erbuminin fertilite üzerindeki etkisi araştırılmamıştır. Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda oral yoldan günde 10 mg/kg perindopril tert-bütülin kullanımı erkeklerde veya kadın fertilesi 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

AMLOPER'in araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilerine ilişkin çalışma yapılmamıştır. Araç kullanırken veya makine çalıştırırken kan basıncında azalma ile ilişkili olarak 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 ve hematokritte azalma, trombositopeni, lökopeni/nötropeni ve agranülositoz veya pansitopeni vakaları. Konjenital G-6PDH eksikliği olan hastalarda hemolitik anemi rapor edilmiştir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: Ürtiker

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Çok seyrek: Hiperglisemi

Yaygın olmayan: Kilo alma, kilo verme

Psikiyatrik hastalıkları:

Yaygın olmayan: Ruh hali ve uyku bozuklukları

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 (Bakınız Bölüm 4.4)

Vasküler hastalıkları:

Yaygın: Ateş basması, hipotansiyon ve hipotansiyona bağlı etkiler

Çok seyrek: Vaskülit, yüksek risk grubu hastalarda aşırı hipotansiyon sonucunda olası sekonder inme (Bakınız 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, diş eti hiperplazisi

Hepato-bilier hastalıkları:

Çok seyrek: Sarılık, sitolitik veya kolestatik sarılık (Bakınız 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: İktidarsızlık, 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 (Bakınız 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. Perindopril grubunda plasebo grubuna göre daha fazla hasta öksürük, hipotansiyon veya diğer intoleranslar nedeniyle tedaviyi bırakmıştır (%6.0 [n=366]'ya karşılık %2.1 [n=129]).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

AMLOPER 4 mg /5 mg ile ilişkili:

AMLOPER 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 kardiyoloji yoğun bakım ünitesinde takip edilmesi gerekir. Vasküler ton ve kan basıncını düzeltmede 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, hiperventilasyon, 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 ketokolaminler de uygulanabilir. Perindopril hemodiyaliz yoluyla genel dolaşımdan atılabilir. (Bakınız Bölüm 4.4). Tedaviye dirençli 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'i 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 taşifilaksi 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.

Kalp yetmezliği:

Perindopril tert-butilamin pre-load ve after load'da düşüş ile kardiyak iş yükünü azaltır.

Kalp yetmezliği olan hastalar üzerinde yürütülen çalışmalar aşağıdakilerin meydana geldiğini göstermiştir:

- sol ve sağ ventriküler dolun basınçlarında azalma,
- total periferik vasküler dirençte azalma,
- kalp debisinde artış ve kardiyak indekste düzelme,

Karşılaştırmalı çalışmalarda hafif ila orta derecede kalp yetmezliği olan hastalara 2 mg perindopril tert-butilaminin ilk kez uygulanması plaseboya kıyasla kan basıncında belirgin bir düşüş ile ilişkili olmamıştır.

Stabil koroner arter hastaları:

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

18 yaş üstü oniki bin iki yüz on sekiz (12218) hasta 8 mg perindopril tert-butilamin (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 yanı sıra 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-butilamin (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 arteryelleri 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 arteriyellerin 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). Yine de 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 her birinin 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 ADE'lere 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 erbumin tek doz olarak sabahları yemekten önce alınmalıdır.

Eliminasyon:

Perindoprilat idrarda yok olur 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 seviyeleri 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. *In 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 teratojenisiteye rastlanmamıştır. Yine de ADE inhibitörlerinin, sınıf olarak, fetal ölümle 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, fertilitate 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 ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol (E421)

Sodyum nişasta glikolat

Sodyum karbonat anhidr

Polietilenglikol 6000 (Peg 6000)

Hidroksipropil metil selüloz (HPMC E15)

Silikonize talk (%3,0)

Magnezyum stearat

Hidroksipropil metil selüloz (HPMC E5)

Opadry AMB OY-B-28920 White*

*İçeriği:

Polivinil alkol

Titanyum dioksit (E171)

Talk

Lesitin (Soya (E322))

Ksantam zankı

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf Ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Nemden korumak için kutuyu sıkıca kapalı tutunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 ve 90 film kaplı tablet Alü/Alü blister ambalaj içinde kullanma talimatıyla beraber karton kutuda ambalajlanmıştır.

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 Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Salutis İlaç San. Tic. Ltd. Şti.

General Ali Rıza Gürcan Cad.

Merter İş Merkezi Bağımsız Bölüm 2/2

Zeytinburnu/İSTANBUL

Telefon: 0 212 481 83 05

Faks: 0 212 481 83 05

e-mail: info@salutisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

249/44

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk Ruhsat tarihi: 26.03.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ