

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

COVERAM 7 mg / 5 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:


Perindopril arjinin 7 mg (4,756 mg perindopriile karşılık gelen)
Amlodipin 5 mg (6,935 mg amlodipin besilata karşılık gelen)

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (buzağı kaynaklı): 63,23 mg. Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Beyaz, bir yüzü  baskılı, 6 mm çapında yuvarlak tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

COVERAM yetişkinlerde esansiyel hipertansiyonun tedavisinde endikedir. (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1)

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

COVERAM 3,5 mg /2,5mg arteriyel hipertansiyonu olan hastalarda birinci basamak tedavi için geliştirilmiştir. COVERAM'ın önerilen başlangıç dozu günde bir defa 3,5 mg/2,5 mg'dır.

En az 4 haftalık tedavi sonrasında COVERAM 3,5 mg/ 2,5mg ile yeterli kan basıncı kontrolünün sağlanamadığı hastalarda doz günlük 7 mg/5 mg'a yükseltilebilir.

Eğer gerekliyse, en az 4 haftalık COVERAM 7 mg/5 mg tedavisinden sonra yeterli kontrolün sağlanamadığı yetişkin hastalarda, dozun günlük 14 mg/10 mg'a titre edilmesi düşünülebilir. (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1)

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir.

COVERAM tablet tercihen tek doz olarak sabahları yemekten önce alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

COVERAM, şiddetli böbrek yetmezliği olan (kreatinin klerensi < 30 ml/dak'nın altında) hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30 ml/dak - 60 ml/dak) COVERAM'ın önerilen başlangıç dozu iki günde bir 3,5mg/2,5mg' dır. Kan basıncı yeterince kontrol edilemeyen hastalarda COVERAM 3,5mg/2,5mg günde bir kez alınabilir. Gerekirse, kontrol altına alınamayan hastalarda doz artırılabilir. Olağan tıbbi takip kreatinin ve potasyum seviyelerinin izlenmesini içerir.

Karaciğer yetmezliği:

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalara COVERAM reçete ederken dikkatli olunmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

COVERAM'ın çocuklar ve ergenler üzerinde etkililiği ve tolere edilebilirliği henüz belirlenmediğinden, çocuklar ve ergenler tarafından kullanılmamalıdır. Veri bulunmamaktadır. Bu nedenle 18 yaş altındaki hastalarda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

COVERAM'ın yaşlı hastalarda güvenliliği ve etkililiği gösterilmiştir. Tedaviye başlarken böbrek fonksiyonlarına bağlı olarak dikkatli olunmalıdır.

Tedaviye başladıktan sonra, özellikle 75 yaş ve üzeri hastalarda doz artırımından önce böbrek fonksiyonları izlenmelidir. Olağan tıbbi takip kreatinin ve potasyum seviyelerinin izlenmesini içerir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- İlacın bileşiminde bulunan etkin maddelere, ADE inhibitörlerinden herhangi birine, dihidropiridin türevlerine ya da bölüm 6.1'de listelenmiş olan yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık,
- Şiddetli böbrek yetmezliği (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4)
- Önceki ADE inhibitörü tedavisi ile ilişkili anjiyoödem öyküsü
- Kalıtsal veya idiyopatik anjiyoödem,
- Gebelik (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6),
- Laktasyon,
- Şiddetli hipotansiyon,
- Şok (kardiyojenik şok dahil),
- Sol ventrikül çıkış yolunda obstrüksiyon (örn. ileri derece aortik stenoz)
- Akut miyokart enfarktüsü sonrası hemodinamik olarak stabil olmayan kalp yetmezliği,
- COVERAM ile aliskiren içeren ilaçların birlikte kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1,73 m²) olan hastalarda konrendikedir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).
- Kanın negatif yüklü yüzeyler ile temasına yol açan ekstrakorporeal tedaviler (bkz. Bölüm 4.5),
- Önemli bilateral renal arter stenozu veya tek fonksiyonel böbrekte renal arter stenozu (bkz. Bölüm 4.4).
- Sakubitril/valsartan tedavisi ile birlikte kullanım. Sakubitril/valsartan'ın son doz alımının üzerinden 36 saat geçene kadar perindopril tedavisi başlatılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Özel uyarılar

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 bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu durum tedavi süresince herhangi bir zamanda görülebilir. Bu tür vakalarda COVERAM tedavisi derhal kesilmeli, uygun izlem başlatılmalı ve semptomlar tamamen ortadan kaybolana kadar izleme devam edilmelidir. Ödem yüz ve dudaklarla sınırlı kaldığı durumlarda genellikle tedavisiz iyileşme sağlansa da semptomların giderilmesi için antihistaminiklerin kullanılması yararlı olur.

Larenks ödemi ile birlikte görülen anjiyoödem ölümcül olabilir. Dil, glottis veya larinks etkilenmişse bu havayollarında tıkanmaya neden olabilir. Bu durumda hastaya derhal acil müdahale yapılmalıdır. Buna adrenalini verilmesi ve/veya açık havayolunun korunması da dahildir. Hasta semptomlar tamamen yok oluncaya ve düzeline kadar yakın tıbbi gözlem altına alınmalıdır. ADE inhibitörü tedavisi ile ilişkili olmayan anjiyoödem öyküsü bulunan hastalarda COVERAM kullanırken anjiyoödem oluşma riski yüksektir (bkz. Bölüm 4.3).

ADE inhibitörü ile tedavi edilen hastalarda nadir olarak intestinal anjiyoödem bildirilmiştir. 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 (bkz. Bölüm 4.8).

Perindoprilin sakubitril/valsartan ile kombinasyonu anjiyoödem riskindeki artış nedeniyle kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Perindopril tedavisinin son doz alımının üzerinden 36 saat geçene kadar sakubitril/valsartan tedavisine başlanılmamalıdır. Eğer sakubitril/valsartan tedavisi kesilirse, sakubitril/valsartan'ın son doz alımının üzerinden 36 saat geçene kadar perindopril tedavisi başlatılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

ADE inhibitörlerinin NEP (nötral endopeptidaz) inhibitörleri (örn. rasekadotril), mTOR inhibitörleri (örn. sirolimus, everolimus, temsirolimus) ve gliptinlerle (örn. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) birlikte kullanılması, anjiyoödem riskinde artışa (örn. solunum bozukluğunun eşlik ettiği ya da etmediği solunum yollarının veya dilin şişmesi) neden olabilir (bkz. bölüm 4.5). Halihazırda ADE inhibitörü kullanan bir hastada rasekadotril, mTOR inhibitörleri (örn. sirolimus, everolimus, temsirolimus) ve gliptin (örn. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) başlatılırken dikkatli olunmalıdır.

Bundan dolayı, perindopril kullanan hastalarda NEP inhibitörleriyle (örn. rasekadotril) tedaviye başlanmadan önce dikkatli bir yarar-risk değerlendirmesi yapılması gerekmektedir.

Düşük yoğunlukta lipoprotein (LDL) aferezi sırasında anafilaktoid reaksiyonlar:

Nadir olarak, ADE inhibitörü kullanan hastalarda dekstran sülfat ile düşük yoğunlukta lipoprotein (LDL) aferezi sırasında ölümcül anafilaktoid reaksiyonlar gözlemlenmiştir. Bu reaksiyonlar her aferez öncesi geçici olarak ADE inhibitörü tedavisine ara verilerek engellenebilmektedir.

Desensitizasyon sırasında anafilaktoid Reaksiyonlar:

Desensitizasyon tedavisi (örn. himenoptera venom) sırasında ADE inhibitörleri kullanan hastalarda anafilaktoid reaksiyonlar meydana gelmiştir. Bazı hastalarda, bu reaksiyonlar ADE inhibitörleri geçici olarak kesildiğinde önlenmiş ancak tekrar denendiğinde yeniden ortaya çıkmıştır.

Hemodiyaliz hastaları:

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

Nötropeni / Agranülositoz / Trombositopeni / Anemi:

ADE inhibitörü kullanan hastalarda nötropeni/agranülositoz, trombositopeni ve anemi bildirilmiştir. Böbrek 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 COVERAM kullanılacaksa, beyaz kan hücre sayımının periyodik takibi yapılmalı ve hasta herhangi bir enfeksiyon şüphesi (örn. boğaz ağrısı, ateş) durumunda bildirimde bulunması konusunda uyarılmalıdır.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajı:

ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokörleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması durumunda hipotansiyon, senkop, hiperkalemi riskinin arttığı ve böbrek fonksiyonunun azaldığına (akut böbrek yetmezliği dahil) dair kanıtlar bulunmaktadır. RAAS'ın dual blokajına yol açtığından ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokörleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

Eğer dual blokaj tedavisi mutlaka gerekli görülürse sadece uzman gözetimi altında yapılmalı ve böbrek fonksiyonu, elektrolitler ve kan basıncı yakından sık sık takip edilmelidir.

Diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokörleri birlikte kullanılmamalıdır.

Primer aldosteronizm:

Primer hiperaldosteronizmi olan hastalar renin anjiyotensin-aldosteron sistemi üzerinden etki gösteren antihipertansif ilaçlara genellikle yanıt vermezler. Bu nedenle, bu hastalarda COVERAM kullanımı önerilmemektedir.

Gebelik:

Devam eden ADE inhibitörü tedavisi gerekli görülmediği sürece, gebelik planlayan hastaların tedavisi gebelikte kullanımına ilişkin güvenilirlik profili bulunan alternatif antihipertansif tedaviler ile değiştirilmelidir. Gebelik teşhisi konduğunda ADE inhibitörü tedavisi hemen kesilmeli ve eğer uygunsuzsa alternatif bir tedaviye başlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.6).

Böbrek fonksiyon bozuklukları:

COVERAM, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30 ml/dak'nın altında) kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3)

Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30 ml/dak - 60 ml/dak) COVERAM'ın önerilen başlangıç dozu iki günde bir 3,5mg/2,5mg' dır (bkz. Bölüm 4.2). Bu tür hastalarda olağan tıbbi takip kreatinin ve potasyum seviyelerinin izlenmesini içerir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

ADE inhibitörleri ile tedavi edilmiş bilateral renal arter stenozu veya fonksiyonel tek böbrekte arter stenozu olan bazı hastalarda, kan üresi ve serum kreatininde genellikle tedavinin kesilmesinden sonra geri döndürülebilir yükselmeler görülmüştür. Bu durum, özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda olasıdır. Eğer renovasküler hipertansiyon da varsa, şiddetli hipotansiyon ve böbrek yetmezliği riski artmaktadır. Önceden vasküler böbrek hastalığı olduğu bilinmeyen bazı hipertansif hastalarda, özellikle perindoprilin 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 meydana gelme olasılığı daha yüksektir.

Amlodipin, böbrek yetmezliği olan hastalarda normal dozlarda kullanılabilir. Amlodipin plazma konsantrasyon değişiklikleri böbrek fonksiyon bozukluğunun derecesi ile ilişkili değildir. Amlodipin diyalize edilmez.

Böbrek nakli:

Yakın geçmişte böbrek nakli yapılmış olan hastalarda COVERAM kullanımına ilişkin deneyim olmadığından bu hastalarda COVERAM tedavisi önerilmemektedir.

Renovasküler hipertansiyon:

ADE inhibitörleriyle tedavi edilmiş bilateral renal arter stenozu veya fonksiyonel tek böbrekte arter stenozu olan hastalarda hipotansiyon ve böbrek yetmezliği riski artmaktadır (bkz. Bölüm 4.3). Diüretikler ile tedavi yukarıda belirtilenleri artıran bir faktör olabilir. Unilateral renal arter stenozu olan hastalarda bile sadece serum kreatinindeki küçük değişiklikler ile böbrek fonksiyon kaybı oluşabilir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanım:

ADE inhibitörleri, nadiren kolestatik sarılık ile başlayan, fulminan hepatik nekroza ilerleyen ve (bazen) ölüm ile sonuçlanan bir sendromla ilişkilendirilmiştir. Bu sendromun mekanizması anlaşılabilir değildir. COVERAM alırken sarılık gelişen veya karaciğer enzimlerinde belirgin yükselme görünen hastalarda COVERAM kullanımı kesilmeli ve uygun tıbbi takip başlatılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8). Karaciğer fonksiyonları bozulmuş hastalarda amlodipinin yarılanma ömrü uzamaktadır ve EAA (eğri altındaki alan) değerleri daha yüksektir.

Yaşlı hastalarda kullanım:

Yaşlı hastalarda tedaviye başlangıç ve doz artırımı böbrek fonksiyonlarına bağlı olarak dikkatli yapılmalıdır. Doz artırılmadan önce böbrek fonksiyonları izlenmelidir. Bu nedenle, tıbbi takip potasyum ve kreatininin izlenmesini içermelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Özel kullanım önlemleri:

Hipertansif krizler:

Amlodipinin hipertansif krizlerde etkililiği ve güvenliliği saptanmamıştır.

Kalp yetmezliği olan hastalarda kullanım:

Kalp yetmezliği olan hastalar dikkatli tedavi edilmelidir. Amlodipin ileride ortaya çıkabilecek kardiyovasküler olay ve mortalite riskinde artışa yol açabileceğinden, COVERAM konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Hipotansiyon:

ADE inhibitörleri kan basıncında düşüğe sebep olabilirler. Semptomatik hipotansiyon, komplikasyonsuz hipertansif hastalarda nadiren görülür. Diüretik tedavisi, diyetle tuz kısıtlaması, diyaliz, diyare veya kusma gibi nedenlerle volüm kaybı olan hastalarda veya şiddetli renine-bağlı hipotansiyonu olan hastalarda ise görülmesi daha olasıdır (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 düşüşün sonucu miyokart enfarktüsü veya serebrovasküler olay (vaka) görülebilen, iskemik kalp veya serebrovasküler hastalığı bulunan hastalar için de aynı durumlar geçerlidir.

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

Aort ve mitral kapak stenozu / hipertrofik kardiyomiyopati:

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

İrk:

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

ADE inhibitörleri, kan basıncını düşürmede siyah ırka mensup insanlarda, siyah ırka mensup olmayan insanlarda olduğundan daha az etkilidir, bu da büyük olasılıkla hipertansif olan siyah ırka mensup popülasyonda düşük renin seviyelerinin daha sık görülmesine bağlıdır.

Öksürük:

COVERAM 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 düşünülmemelidir.

Cerrahi / Anestezi:

Önemli operasyonlara girecek olan hastalarda veya hipotansiyona sebep olan ajanlar ile anestezide, perindopril kompensatuvar 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 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, araya giren olaylar, özellikle dehidratasyon, akut kardiyak dekompansasyon, metabolik asidoz ve potasyum tutucu diüretikler (örn. spironolakton, eplerenon, triamteren, veya amilorid), potasyum takviyeleri veya potasyum içeren tuzların birlikte kullanımı veya serum potasyum düzeyini artıran ilaçlar (örn. Heparin, diğer ADE inhibitörleri, anjiyotensin II antagonistleri, asetil salisilik asit ≥ 3 g/gün, COX-2 inhibitörleri ve non-selektif NSAİİ'ler, siklosporin, ya da takrolimus gibi immünosupresan ajanlar, trimetoprim ve trimetoprim/sülfometoksazol olarak da bilinen kotrimoksazol) hiperkalemi gelişmesi için risk faktörleridir. Böbrek fonksiyonları bozulmuş hastaların potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviyeleri veya potasyum içeren tuz ikameleri kullanması sonucu serum potasyum seviyesinde artış görülebilir. Hiperkalemi ciddi, bazen ölümcül aritmiye yol açabilir. Eğer COVERAM ile yukarıda sayılan ilaçların birlikte kullanımı gerekli görülmüşse, dikkatli kullanılmalı ve serum potasyum seviyesi düzenli olarak izlenmelidir (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. Bölüm 4.5).

Potasyum tutucu ilaçlar, potasyum ilaveleri veya potasyum içeren tuz ikamesi:

COVERAM ile potasyum tutucu ilaçlar, potasyum takviyeleri veya potasyum içeren tuz ikamelerinin kombinasyonu önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Yardımcı maddeler:

Bu ilaç laktoz içerir. Nadir görülen kalıtsal galaktoz intoleransı olan hastalar, glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu veya Lapp laktaz eksikliği olan hastalar laktoz içermesi nedeniyle bu ilacı kullanmamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajı:

Klinik çalışma verileri, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS), ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokörleri ya da aliskirenin kombine kullanımıyla ikili blokajının, tekli RAAS etkili ajanın kullanımına kıyasla daha yüksek sıklıkla hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek

fonksiyonunda azalma (akut renal yetmezlik dahil) gibi advers olaylarla ilişkili olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.1).

Anjiyoödem riskini artıran ilaçlar:

ADE inhibitörlerinin sakubitril/valsartan ile birlikte kullanımı, anjiyoödem riskini artırdığından dolayı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

ADE inhibitörlerinin rasekadotril, mTOR inhibitörleri (örn. sirolimus, everolimus, temsirolimus) ve gliptinlerle (örn. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) eşzamanlı kullanımı anjiyoödem riskinde artışa neden olabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Hiperkalemiye yol açan ilaçlar:

Bazı ilaçlar veya terapötik sınıflar, hiperkaleminin görülme sıklığını artırabilir: aliskiren, potasyum tuzları, potasyum tutucu diüretikler, ADE inhibitörleri, anjiyotensin-II reseptörü antagonistleri, NSAİİ'ler, heparinler, siklosporin veya takrolimus gibi immünoşüpresan ajanlar, trimetoprim ve kotrimoksazol (trimetoprim/sülfometoksazol). COVERAM'ın bu ilaçlar ile kombinasyonu hiperkalemi riskini artırır (bkz. Bölüm 4.4). Bu nedenle, COVERAM'ın yukarıda belirtilen ilaçlarla kombinasyonu önerilmemektedir. Birlikte kullanım endike ise, dikkatli kullanılmalı ve serum potasyumu sık sık izlenmelidir.

Kontrendike kombinasyonlar:

Aliskiren:

Diyabetik veya renal hasarı olan hastalarda hiperkalemi riski, kötüleşen böbrek fonksiyonu ve kardiyovasküler morbidite ve mortalitede artış.

Ekstrakorporeal tedaviler:

Bazı yüksek akım diyaliz ya da hemofiltrasyon membranları (örn. Poliakrilonitril membranlar) ve düşük dansiteli lipoprotein aferezi ile dekstran sülfatın birlikte kullanımı gibi kanın negatif yüklü yüzeylerle temasına yol açan ekstrakorporeal tedaviler ile ADE inhibitörlerinin birlikte kullanımı ciddi anaflaktoid reaksiyonlara yol açabilmektedir (bkz. Bölüm 4.3). Böyle bir tedavi gerekiyorsa, farklı tipte diyaliz membranı yada farklı sınıftan bir antihipertansif ajan kullanımı düşünülmelidir.

Sakubitril/valsartan :

Neprilisin (NEP) ve ADE'nin birlikte inhibisyonu anjiyoödem riskini artırabileceğinden sakubitril/valsartan ile perindoprilin birlikte kullanılması kontrendikedir. Sakubitril/valsartan tedavisi perindopril tedavisinin son doz alımının üzerinden 36 saat geçene kadar başlatılmamalıdır. Perindopril tedavisi sakubitril/valsartan'ın son doz alımının üzerinden 36 saat geçene kadar başlatılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Önerilmeyen kombinasyonlar:

Estramustin:

Anjiyonörotik ödem (anjiyoödem) gibi advers etkilerin riskinde artış.

Potasyum tutucu diüretikler (örn. triamteren, amilorid), potasyum (tuzları):

Özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu ile birlikte (aditif hiperkalemik etkiler) hiperkalemi (potansiyel ölümcül) riski. ADE inhibitörleri hipokalemi durumu dışında hiperkalemik maddelerle birlikte kullanılmamalıdır.

COVERAM'ın yukarıda belirtilen ilaçlarla kombinasyonu önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4). Eş zamanlı kullanımın mutlaka gerekli olduğu durumlarda, bu ilaçlar dikkatli şekilde ve serum potasyumunun 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. COVERAM'ın lityum ile birlikte kullanımı önerilmemektedir ancak kombinasyonun gerekli görüldüğü durumlarda serum lityum düzeyleri dikkatli şekilde izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Dantrolen (infüzyon):

Hayvanlarda verapamil ve intravenöz dantrolen kullanımı sonrasında hiperkalemi ile ilişkili ölümcül ventriküler fibrilasyon ve kardiyovasküler kollaps gözlenmiştir. Hiperkalemi riski nedeniyle, bir kalsiyum kanal blokörü (amlodipin) içeren COVERAM'ın malign hipertermi eğilimi olan ve malign hipertermi tedavisi gören hastalarda dantrolen ile kombinasyonundan kaçınılması önerilmektedir.

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 fenomenin görülme olasılığı kombine tedavinin ilk haftalarında ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda daha yüksektir.

Baklofen:

Antihipertansif etkide artış. Kan basıncını izlenmeli ve gerektiğinde antihipertansif dozaj ayarlanmalıdır.

Potasyum tutucu 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, COVERAM ile tedaviye başlamadan önce hacim veya tuz alımının artırılmasıyla hipotansif etkilerin olasılığı azaltılabilir.

Arteriyel hipertansiyonda, daha önceki diüretik tedavisi tuz/hacim azalmasına neden olduğu zaman COVERAM başlanmadan önce diüretik sonlandırılmalıdır ve bu durumda, daha sonra potasyum tutucu olmayan bir diüretik ile diüretik tedavisine yeniden başlanabilir. COVERAM tedavisinin ilk birkaç haftası boyunca böbrek fonksiyonu (kreatinin seviyeleri) 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 kıvrım diüretikleriyle tedavi uygulanmış sınıf II-IV kalp yetmezliğinin (NYHA) tedavisinde, özellikle bu kombinasyona ilişkin reçete önerilerine riayet edilmemesi durumunda potansiyel ölümcül hiperkalemi riski bulunmaktadır.

Kombinasyon başlanmadan önce, hiperkalemi ve böbrek bozukluğu bulunmadığından emin olunmalıdır.

Tedavinin ilk aylarında, başlangıçta haftada bir kez ve sonrasında aylık olarak kalemi ve kreatininin yakından izlenmesi önerilmektedir.

Günde ≥ 3 g/gün aspirin dahil non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler):

ADE inhibitörleri non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (antiinflamatuvar dozlarda asetilsalisilik asit, COX-2 inhibitörleri ve selektif olmayan (NSAİİ'ler) ile eş zamanlı kullanıldığında, antihipertansif etkisi azalabilmektedir. NSAİİ'ler ile ADE inhibitörlerinin birlikte kullanımı, özellikle önceden böbrek fonksiyonları zayıf olan hastalarda akut böbrek yetmezliği de dahil olmak üzere böbrek fonksiyonlarının bozulma riskinde ve serum potasyum seviyesinde artışa yol açabilir. Kombinasyon tedavisi özellikle yaşlılarda dikkatli kullanılmalıdır. Hastalar yeterli miktarda su almalı ve böbrek fonksiyonları kombinasyon tedavisine başlandığında ve daha sonra periyodik olarak izlenmelidir.

Siklosporin:

ADE inhibitörlerinin siklosporin ile eşzamanlı kullanımı sırasında hiperkalemi meydana gelebilir. Serum potasyumunun izlenmesi önerilir.

Heparin:

ADE inhibitörlerinin heparin ile eşzamanlı kullanımı sırasında hiperkalemi meydana gelebilir. Serum potasyumunun izlenmesi önerilir.

Rasekadotril:

ADE inhibitörlerinin (örn perindopril) anjiyoödem neden olduğu bilinmektedir. Bu risk rasekadotril (akut diyareye karşı kullanılan ilaç) ile birlikte kullanıldığı zaman yükselebilir.

mTOR inhibitörleri (örn. Sirolimus, everolimus, temsirolimus):

mTOR inhibitörleriyle eş zamanlı tedavi edilen hastalar yüksek anjiyoödem riski altındadır. (bkz. Bölüm 4.4)

Gliptinler (örn. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin):

Bir ADE inhibitörü ile eş zamanlı tedavi uygulanan hastalarda, gliptinin dipeptidil peptidaz IV (DPP-IV) aktivitesini azaltması sebebiyle artan anjiyoödem riski söz konusudur.

CYP3A4 indükleyiciler:

CYP3A4'ün bilinen indükleyicilerinin birlikte uygulanması halinde, amlodipinin plazma konsantrasyonu değişebilir. Bu sebeple, özellikle güçlü CYP3A4 indükleyicileri (örn. rifampisin, sarı kantaron) ile birlikte ilaç kullanımı sırasında ve sonrasında kan basıncının izlenmesi ve doz ayarlaması yapılması düşünülmelidir.

CYP3A4 inhibitörleri:

Amlodipin ile güçlü ve orta dereceli CYP3A4 inhibitörlerinin (proteaz inhibitörleri, azol antifungaller, eritromisin veya klaritromisin gibi makrolitler, verapamil veya diltiazem) birlikte kullanımı amlodipin maruziyetinde anlamlı artışa yol açabilir. Bu farmakokinetik değişimlerin kliniğe yansımaları yaşlılarda daha belirgin olabilir. Bu nedenle, klinik izlem ve COVERAM için doz ayarlaması gerekebilir.

Klaritromisin ile birlikte amlodipin verilen hastalarda hipotansiyon riski artmaktadır. Amlodipinin klaritromisin ile birlikte kullanıldığı hastaların yakından izlenmesi önerilmektedir.

Dikkat gerektiren eş zamanlı kullanım:

Antihipertansif ajanlar (beta blokörler gibi) ve vazodilatörler:

Bu ajanların eş zamanlı kullanımı COVERAM'ın hipotansif etkilerini artırabilir. Nitrogliserin ve diğer nitratlar veya diğer vazodilatörler ile eş zamanlı kullanım, kan basıncında ilave azalmaya neden olabileceğinden dikkatli düşünülmelidir.

Trisiklik antidepresanlar / Antipsikotikler / Anestezikler:

Bazı anestezik tıbbi ürünlerin, trisiklik antidepresanların ve antipsikotiklerin COVERAM ile beraber kullanılması kan basıncında ilave azalmalara neden olabilmektedir.

Sempatomimetikler:

Sempatomimetikler COVERAM'ın antihipertansif etkisini azaltabilir.

Kortikosteroidler, tetrakosaktid:

Antihipertansif etkiyi azaltır (kortikosteroidlere bağlı olarak tuz ve su tutma).

Alfa-blokörler (prazosin, alfuzosin, doksazosin, tamsulosin, terazosin):

Hipertansif etkide ve ortostatik hipotansiyon riskinde artış.

Amifostin:

Amlodipinin antihipertansif etkisini artırır.

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.

Greylfurt:

COVERAM'ın greylfurt veya greylfurt suyu ile kullanımı, bazı hastalarda kan basıncını düşürücü etkide artış ile sonuçlanabilecek biyoyararlanım artışına sebep olabileceğinden önerilmemektedir.

Takrolimus:

Amlodipin ile birlikte uygulandığında takrolimusun kan düzeylerinde artış riski vardır, Takrolimus toksisitesinden kaçınmak için takrolimus ile tedavi edilen bir hastada amlodipin uygulanması, takrolimus kan seviyelerinin izlenmesini ve uygun olduğunda takrolimusun doz ayarlamasını gerektirmektedir.

Rapamisin (mTOR) inhibitörlerinin mekanistik hedefi:

Sirolimus, temsirolimus ve evorolimus gibi mTOR inhibitörleri CYP3A substratlarıdır. Amlodipin zayıf bir CYP3A inhibitörüdür. mTOR inhibitörleriyle birlikte kullanım durumunda amlodipin mTOR inhibitörlerinin maruziyetini artırabilir.

Siklosporin:

Renal transplantasyon hastaları haricinde, sağlıklı gönüllülerde ya da diğer popülasyonlarda siklosporin ve amlodipin ile herhangi bir ilaç etkileşimi çalışması yapılmamıştır; renal transplantasyon hastalarında yapılan çalışmada siklosporinde değişken çukur konsantrasyon artışları (ortalama %0 - %40) gözlenmiştir. Amlodipin kullanan renal transplantasyon hastalarında siklosporin düzeylerinin izlenmesi düşünülmeli ve gerektiği şekilde siklosporinde doz azaltması yapılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Veri yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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.

Gebelik dönemi

Perindopril ile ilişkili:

ADE inhibitörlerinin kullanımı gebeliğin tüm trimesterlerinde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Gebeliğin birinci trimesterinde ADE inhibitörlerine maruz kalınması sonucu teratojenisite riskine ilişkin kesin bir epidemiyolojik kanıt yoktur; bununla birlikte riskte küçük bir artış olabileceği gözardı edilmemelidir.

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde ADE inhibitörüne maruziyet, fetotoksisite (böbrek fonksiyonlarında azalma, oligohidramnios, kafatası kemik oluşumunda gecikme) ve neonatal toksisiteye (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) neden olmaktadır (bkz. Bölüm 5.3). Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde ADE inhibitörü tedavisine maruz kalınmışsa böbrek fonksiyonlarının ve kafatasının ultrason ile kontrol edilmesi önerilir.

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

Amlodipin ile ilişkili:

Amlodipinin insanlarda gebelik dönemindeki güvenliliği saptanmamıştır.

Hayvan çalışmalarında, yüksek dozlarda üreme toksisitesi gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Hamilelerde kullanımı ancak daha güvenli bir tedavi alternatifi bulunmadığı ve hastalığın kendisinin anne ve fetus için daha büyük risk taşıdığı hallerde tavsiye edilebilir.

Laktasyon dönemi

Perindopril ile ilişkili:

Emzirme döneminde perindopril kullanımı ile ilgili mevcut bir veri bulunmadığından perindoprilin emziren kadınlarda kullanımı önerilmemektedir. Özellikle yenidoğan veya erken doğan bebekleri emzirirken, güvenlilik profili daha iyi kanıtlanmış olan alternatif tedaviler tercih edilmelidir.

Amlodipin ile ilişkili:

Amlodipin insan sütüne geçer. Bebek tarafından alınan maternal dozun oranı, çeyrekler açıklığında tahmini olarak % 3-7 ve en fazla % 15 hesaplanmıştır. Amlodipinin infantlar üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Emzirmeye devam edip etmeme ya da amlodipin tedavisine devam edip etmeme kararı, emzirmenin çocuğa yararı ve amlodipin tedavisinin anneye faydası göz önünde bulundurularak verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Perindopril ile ilişkili:

Üreme performansı veya fertilite üzerinde etkisi bulunmamaktadır.

Amlodipin ile ilişkili:

Kalsiyum kanal blokörleri ile tedavi edilen hastalarda sperm hücresi başında geri dönüşümlü biyokimyasal değişiklikler rapor edilmiştir. Amlodipinin fertilité üzerine potansiyel etkisine dair klinik veriler yetersizdir. Bir sıçan çalışmasında, erkek fertilitesi üzerine advers etkiler saptanmıştır (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

COVERAM'ın araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilerine ilişkin çalışma yapılmamıştır. Perindopril ve amlodipinin araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde küçük veya orta düzeyde etkisi bulunabilir. Eğer hastada başdönmesi, başağrısı, yorgunluk, bitkinlik veya mide bulantısı gibi şikayetler varsa tepki verme yeteneği bozulabilir.

Özellikle tedavinin başlangıcında COVERAM'ın dikkatli kullanılması önerilmektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti:

COVERAM'ın güvenlilik profili, 887'si COVERAM kullanan 1771 hastanın dahil edildiği 6 aylık kontrollü bir çalışmada, 279'u COVERAM kullanan 837 hastanın dahil edildiği 6 haftalık kontrollü bir çalışmada ve 249'u COVERAM kullanan 1581 hastanın dahil edildiği 8 haftalık plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir.

Bu klinik çalışmalarda, ayrı ayrı bileşenlerin bilinen etkileri ile karşılaştırıldığında anlamlı yeni advers reaksiyonlar gözlenmemiştir.

Klinik çalışmalar süresince baş dönmesi, öksürük ve ödem en sık rapor edilen advers reaksiyonlar olmuştur.

COVERAM'ın her bir bileşeni (perindopril ve amlodipin) ile daha önce pazarlama sonrası deneyimler ve/veya klinik çalışmalar süresince bildirilen advers ilaç reaksiyonları sabit doz kombinasyon ile de meydana gelebileceğinden aşağıdaki tabloda listelenmiştir.

Advers reaksiyonların tablolatırılmış listesi:

Klinik çalışmalar ve/veya pazarlama sonrasında perindopril ile aşağıdaki advers olaylar bildirilmiştir ve aşağıdaki sıklıklar altında sıralanmıştır:

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).

MedDRA Organ sistemi ile sınıflandırma	Advers etki	Görülme sıklığı		
		Coveram (Perindopril /Amlodipin)	Amlodipin	Perindopril
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Rinit	-	Yaygın olmayan	Çok seyrek
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Eozinofili	-	-	Yaygın olmayan *
	Lökopeni/nötropeni (bkz. Bölüm 4.4)	-	Çok seyrek	Çok seyrek
	Agranülositoz ve pansitopeni (bkz. Bölüm 4.4)	-	-	Çok seyrek
	Trombositopeni (bkz. Bölüm 4.4)	-	Çok seyrek	Çok seyrek
	Konjenital G-6PDH enzim yetmezliği olan hastalarda hemolitik anemi (bkz. Bölüm 4.4)	-	-	Çok seyrek
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Hipersensitivite	-	Çok seyrek	Yaygın olmayan
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Hiperkalemi (bkz. Bölüm 4.4)	Yaygın olmayan	-	Yaygın olmayan *
	Hiperglisemi	Yaygın olmayan	Çok seyrek	-
	Hiponatremi	-	-	Yaygın olmayan *
	Hipoglisemi (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5)	-	-	Yaygın olmayan *
Psikiyatrik hastalıklar	Ruh hali bozuklukları (anksiyete dahil)	-	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	İnsomnia	-	Yaygın olmayan	-
	Depresyon	-	Yaygın olmayan	-
	Uyku bozuklukları	-	-	Yaygın olmayan
	Konfüzyon durumu		Seyrek	Çok seyrek

MedDRA Organ sistemi ile sınıflandırma	Advers etki	Görülme sıklığı		
		Coveram (Perindopril /Amlodipin)	Amlodipi n	Perindopri l
Sinir sistemi hastalıkları	Baş dönmesi (özellikle tedavinin başlangıcında)	Yaygın	Yaygın	Yaygın
	Başağrısı (özellikle tedavinin başlangıcında)	-	Yaygın	Yaygın
	Somnolans (özellikle tedavinin başlangıcında)	-	Yaygın	Yaygın olmayan*
	Disgözi	-	Yaygın olmayan	Yaygın
	Parestezi		Yaygın olmayan	Yaygın
	Senkop	-	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan *
	Hipoestezi	-	Yaygın olmayan	-
	Tremor	-	Yaygın olmayan	-
	Hipertoni	-	Çok seyrek	-
	Periferel nöropati	-	Çok seyrek	-
	Yüksek riskli hastalarda aşırı hipotansiyon sonucunda olası sekonder inme (bkz. Bölüm 4.4)	-	-	Çok seyrek
Ekstrapiramidal bozukluk (ekstrapiramidal sendrom)	-	Bilinmiyor	-	
Göz hastalıkları	Görme bozukluğu	-	Yaygın	Yaygın
	Diplopi	-	Yaygın	-
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Tinnitus (kulak çınlaması)	-	Yaygın olmayan	Yaygın
	Vertigo	-	-	Yaygın
Kardiyak hastalıklar	Palpitasyonlar (çarpıntı)	-	Yaygın	Yaygın olmayan *
	Taşikardi	-	-	Yaygın olmayan *

MedDRA Organ sistemi ile sınıflandırma	Advers etki	Görülme sıklığı		
		Coveram (Perindopril /Amlodipin)	Amlodipi n	Perindopri l
Kardiyak hastalıklar	Anjina pektoris	-	-	Çok seyrek
	Yüksek risk gurubu hastalarda aşırıhipotansiyon sonucunda olası miyokart infarktüsü (bkz. Bölüm 4.4)	-	Çok seyrek	Çok seyrek
	Aritmi (bradikardi,ventriküler taşikardi ve atrial fibrilasyon dahil)	-	Yaygın olmayan	Çok seyrek
Vasküler hastalıklar	Yüzde kızarma	-	Yaygın	-
	Hipotansiyon (ve hipotansiyona bağlı etkiler)	-	Yaygın olmayan	Yaygın
	Vaskülit	-	Çok seyrek	Yaygın olmayan *
	Raynaud fenomeni	-	-	Bilinmiyor
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediyastinal hastalıklar	Öksürük	Yaygın	Yaygın olmayan	Yaygın
	Dispne	-	Yaygın	Yaygın
	Bronkospazm	-	-	Yaygın olmayan
	Eozinofilik pnömoni	-	-	Çok seyrek
Gastro- intestinal hastalıklar	Abdominal ağrı	-	Yaygın	Yaygın
	Bulantı	-	Yaygın	Yaygın
	Kusma	-	Yaygın olmayan	Yaygın
	Dispepsi	-	Yaygın	Yaygın
	Diyare	-	Yaygın	Yaygın
	Konstipasyon	-	Yaygın	Yaygın
	Bağırsak alışkanlığında değişiklik	-	Yaygın	-
	Ağız kuruluğu	-	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Dişeti hiperplazisi	-	Çok seyrek	-
	Pankreatit	-	Çok seyrek	Çok seyrek
Gastrit	-	Çok seyrek	-	

MedDRA Organ sistemi ile sınıflandırma	Advers etki	Görülme sıklığı		
		Coveram (Perindopril /Amlodipin)	Amlodipi n	Perindopri l
Hepatobilier hastalıklar	Hepatit, sarılık	-	Çok seyrek	-
	Sitolitik veya kolestatik hepatit (bkz. Bölüm 4.4)	-	-	Çok seyrek
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Döküntü, kabartı (egzantem)	-	Yaygın olmayan	Yaygın
	Kaşıntı	-	Yaygın olmayan	Yaygın
	Hiperhidroz (aşırı terleme)	-	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Alopesi	-	Yaygın olmayan	-
	Purpura	-	Yaygın olmayan	-
	Deride renk değişimi	-	Yaygın olmayan	-
	Pemfigoid	-	-	Yaygın olmayan *
	Yüz, ekstremiteler, dudaklar, mukoza, dil, glottis ve/veya larenkste anjyioödem (bkz. Bölüm 4.4)	-	Çok seyrek	Yaygın olmayan
	Ürtiker	-	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Fotosensitivite reaksiyonları	-	Çok seyrek	Yaygın olmayan *
	Eritema multiform	Yaygın olmayan	Çok seyrek	Çok seyrek
	Quinke ödemi	-	Çok seyrek	-
	Stevens-Johnson Sendromu	-	Çok seyrek	-
	Eksfoliyatif dermatit	-	Çok seyrek	-
	Toksik epidermal nekroliz	-	Bilinmiyo r	-
Psöriyazisin kötüleşmesi	-	-	Seyrek	

MedDRA Organ sistemi ile sınıflandırma	Advers etki	Görülme sıklığı		
		Coveram (Perindopril /Amlodipin)	Amlodipi n	Perindopri l
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Sırt ağrısı	-	Yaygın olmayan	-
	Eklem şişmesi (ayak bileğinde şişme)		Yaygın	-
	Kas krampları	-	Yaygın	Yaygın
	Artralji, miyalji	-	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan *
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Miktürasyon bozukluğu, noktüri, pollaküri	-	Yaygın olmayan	-
	Böbrek fonksiyon bozukluğu	-	-	Yaygın olmayan
	Böbrek yetmezliği	-	-	Çok seyrek
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Erektile disfonksiyon	-	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Jinekomasti	-	Yaygın olmayan	-
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Periferale ödem	Yaygın	-	Yaygın olmayan*
	Ödem	-	Çok yaygın	-
	Yorgunluk	Yaygın olmayan	Yaygın	-
	Asteni	-	Yaygın	Yaygın
	Göğüs ağrısı	-	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan *
	Kırıklık	-	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan *
	Ağrı	-	Yaygın olmayan	-
	Ateş	-	-	Yaygın olmayan *

MedDRA Organ sistemi ile sınıflandırma	Advers etki	Görülme sıklığı		
		Coveram (Perindopril /Amlodipin)	Amlodipi n	Perindopri l
Araştırmalar	Kilo artışı, kilo azalması	-	Yaygın olmayan	-
	Kan üresinde artış	-	-	Yaygın olmayan *
	Kandaki kreatinininde artış	-	-	Yaygın olmayan *
	Kandaki biliribinde artış	-	-	Seyrek
	Karaciğer enzimlerinde artış	-	Çok seyrek	Seyrek
	Hemoglobin ve hematokrit azalması	-	-	Çok seyrek
Yaralanma ve zehirlenme	Düşme	-	-	Yaygın olmayan*

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

Diğer ADE inhibitörleriyle uygunsuz antidiüretik hormon sekresyonu sendromu bildirilmiştir. Uygunsuz antidiüretik hormon sekresyonu sendromu, çok seyrek ancak perindopril dahil ADE inhibitörleriyle ilişkili muhtemel komplikasyon olarak düşünülebilir.

Perindopril/amlodipin kombinasyonuna dair ilave bilgi:

Randomize, çift kör plasebo kontrollü 8 hafta süren bir çalışmada, amlodipinin bilinen yan etkisi periferik ödemin, perindopril 3,5mg/amlodipin 2,5mg kombinasyonu kullanan hastalarda tek başına 5 mg amlodipin kullanan hastalara kıyasla daha düşük insidansda gözlemlendiği gösterilmiştir (sırasıyla %1,6 ve % 4,9).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr ; e-posta: tufam@titck.gov.tr ; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

COVERAM ile doz aşımı deneyimi bulunmamaktadır.

Amlodipin ile ilişkili olarak, insanlarda kasıtlı doz aşımı deneyimi sınırlıdır.

Semptomlar: Mevcut veriler yüksek doz aşımı sonucunda, aşırı periferik vazodilatasyon ve muhtemel refleks taşikardi oluşabileceğini düşündürmektedir.

Tedavi: Amlodipin doz aşımına bağlı klinik olarak anlamlı hipotansiyonda kalp ve solunum fonksiyonlarının sık izlenmesi, ekstremitelerin yükseğe kaldırılması, dolaşımdaki sıvı hacmi ve atılan idrar hacminin kontrolü dahil olmak üzere aktif kardiyovasküler destek sağlanması gerekir. Vasküler tonus ve kan basıncını düzeltmek için, kullanımına ait bir kontrendikasyon bulunmaması şartıyla bir vazokonstriktör yararlı olabilir. İntravenöz kalsiyum glukonat, kalsiyum kanal blokajı etkilerini gidermede faydalı olabilir.

Bazı durumlarda gastrik lavaj yararlı olabilir. Sağlıklı gönüllülere, oral 10 mg amlodipin alımının hemen ardından veya 2 saat sonrasında kadar aktif kömür verildiğinde, amlodipin emiliminde anlamlı bir azalma meydana gelmiştir.

Amlodipin yüksek oranda proteine bağlı olduğu için diyaliz muhtemelen yararlı olmayacaktır.

Perindopril ile ilişkili olarak, insanlarda doz aşımına ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır.

Semptomlar: ADE inhibitörlerinin doz aşımı ile ilişkili semptomları arasında; hipotansiyon, dolaşım şok, elektrolit bozuklukları, böbrek yetmezliği, hiperventilasyon, taşikardi, çarpıntı, bradikardi, sersemlik, anksiyete ve öksürük sayılabilir.

Tedavi: Doz aşımında tavsiye edilen tedavi normal salin solüsyonun intravenöz infüzyonudur. 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. Bölüm 4.4). Tedaviye dirençli bradikardi için pacemaker tedavisi uygulanmalıdır. Vital bulgular, serum elektrolitleri ve kreatinin konsantrasyonları sürekli takip edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Renin-anjiyotensin sistemi üzerinde etkili ajanlar, ADE inhibitörleri ve kalsiyum kanal blokörleri

ATC kodu: C09BB04

Etki mekanizması:

COVERAM, esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda, tamamlayıcı mekanizmalar ile kan basıncı kontrolünü sağlayan iki antihipertansif bileşenin kombinasyonudur: kalsiyum kanal blokörü ilaçlar sınıfından amlodipin ve ADE inhibitörü ilaçlar sınıfından perindopril.

Bu iki ilacın kombinasyonu aditif antihipertansif etkiye sahiptir.

Farmakodinamik etkiler:

Perindopril:

Perindopril, anjiyotensin I'i anjiyotensin II'ye dönüştüren enzimin inhibitörüdür (Anjiyotensin dönüştürücü enzim-ADE). Dönüştürücü enzim ya da kinaz, anjiyotensin I'i vazokonstriktör anjiyotensin II'ye çevirirken bir yandan da vazodilatör bradikininin inaktif bir heptapeptide degradasyonuna sebep olan bir ekzopeptidazdır. 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 aktivitelere de (ve dolayısıyla prostaglandin aktivitesinde) artışa sebep olur. Bu mekanizmanın ADE inhibitörlerinin kan basıncı düşürücü etkisine yardımcı olması ve bazı yan etkilerinden (örn. öksürük) kısmen sorumlu olması muhtemeldir.

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

Amlodipin:

Amlodipin dihidropiridin grubu bir kalsiyum iyon akışı inhibitörüdür (yavaş kanal blokörü veya kalsiyum iyon antagonisti) ve kalp ve damar düz kaslarında kalsiyum iyonlarının hücre membranından geçerek hücre içine girişini inhibe eder.

Amlodipinin antihipertansif etki mekanizması vasküler düz kaslar üzerindeki direkt gevşetici etkiye bağlıdır. Amlodipinin anjina pectorisi giderici etkisinin kesin mekanizması tam olarak belirlenmemiştir ancak amlodipin toplam iskemik yükü iki yoldan azaltır:

- Amlodipin periferik arteryelleri genişleterek kalbin karşı karşıya olduğu total periferik rezistansı (ard yükü) azaltır. Kalp atım hızı stabil kaldığından kalbin yükünün hafifletilmesi miyokardiyal enerji tüketimini ve oksijen ihtiyacını azaltır.
- Amlodipinin etki mekanizması muhtemelen, hem normal hem de iskemik bölgelerdeki ana koroner arterlerin ve koroner arteriyollerin dilate olmasıyla da alakalıdır. Bu dilatasyon koroner arter spazmı olan hastalarda (Prinzmetal ya da varyant anjina) miyokarta oksijen ulaşımını artırmaktadır.

Klinik etkinlik ve güvenlilik:

Perindopril/amlodipin:

Hafif ve orta şiddetli hipertansiyonu bulunan 1581 hastada yapılan 8 hafta süreli, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü paralel gruplu bir çalışmada, plaseboya (14,2/9,3 mmHg) kıyasla, perindopril 3,5 mg/ amlodipine 2,5 mg (perindopril 3,5 mg (16,3/9,7 mmHg) ve amlodipin 2,5 mg (16,0/10,3 mmHg) olmak üzere) sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncını (DKB) klinik ve istatistiksel olarak anlamlı şekilde ortalama 22,0/13,6 mmHg azaltmıştır (Tüm karşılaştırmalar için $p < 0,001$).

Hafif ve orta şiddetli hipertansiyonu bulunan 1774 hastanın katıldığı 6 ay süren, çok merkezli, randomize, çift kör, aktif kontrollü bir çalışmada perindopril 3,5 mg/amlodipin 2,5 mg ile başlanan, ve 7 mg/5 mg ve 14 mg/10 mg'a titre edilen ve sonrasında 14 mg/10 mg ile indapamid 1,5 mg'ın kombine edildiği strateji ile valsartan amlodipin stratejisi (valsartan 80 mg ile başlanıp valsartan 160 mg veya valsartan/amlodipine 160 mg/5 mg'a titre edilmiş ve sonrasında valsartan/amlodipin 160 mg/10 mg'a geçilmiştir) karşılaştırılmıştır.

3. ayda COVERAM stratejisi (25,9/16,9 mmHg) valsartan-amlodipin stratejisine (23,6/15,5 mmHg) kıyasla SKB ve DKB'nda klinik ve istatistiksel olarak anlamlı daha fazla ortalama azalma sağlamıştır (Tüm karşılaştırmalar için $p<0,001$).

Kan basıncı valsartan - amlodipin stratejisi uygulanan hastalarda % 49 oranında kontrol edilirken, COVERAM stratejisiyle tedavi edilen hastalarda ise %56,4 oranında kontrol edilmiş ($p=0,002$) ve tedaviye yanıt verenlerin oranı %81,6'ya karşın % 87,4 oranında bulunmuştur. ($p<0,001$)

Valsartan-amlodipin stratejisine kıyasla COVERAM stratejisinin kan basıncındaki azalma ve yanıt veren hasta oranları bakımından üstünlüğü tedavinin ilk ayından itibaren gözlenmiş ve 6. ayın sonuna kadar tüm muayenelerde aynı şekilde devam etmiştir.

Bu sonuçlar 1029 hastadan oluşan alt grupta gerçekleştirilen 24 saatlik sürekli kan basıncı monitörizasyonu (ABPM) ile teyit edilmiştir. 3. ayda ve 6. Ayda, 24 saat üzerinde ortalama SKB ve DKB azalışı COVERAM stratejisi ile tedavi edilen hastalarda (15,5/9,4 mmHg ve 17/10,4 mmHg), valsartan-amlodipin stratejisiyle tedavi edilen hastalara kıyasla daha yüksek bulunmuştur ($p\leq 0,001$).

1554 hastanın 8 ay boyunca açık etiketli takip edildiği çalışmada COVERAM'ın güvenilirlik profili perindopril ve amlodipinin güvenilirlik profiliyle benzer düzeylerde bulunmuştur.

Hafif ve orta şiddetli 3270 hastanın katıldığı 9 ay süren, çok merkezli, randomize, çift kör, aktif kontrollü bir çalışmada, perindopril/amlodipin stratejisi ile (3,5 mg/2,5 mg ile başlanıp sonrasında 7 mg/ 5 mg, 14 mg/5 mg ve 14 mg/10 mg'a titre edilmiştir) irbesartan/hidroklorotiyazid stratejisi (irbesartan 150 mg ile başlanmış, sonrasında irbesartan/hidroklorotiyazid 150 mg/12,5 mg, 300/12,5 mg ve 300/25 mg'a titre edilmiştir) karşılaştırılmıştır.

Kan basıncı kontrol edilen hastaların oranı her bir değerlendirme periyodunda her perindopril/amlodipin tedavi dozuyla istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır (3 aya kadar $p<0,001$, 6 aya kadar $p\leq 0,003$).

Tedavinin 6. ayından sonra, kan basıncındaki ortalama azalma, perindopril/amlodipin grubunda (22,0/10,1 mmHg) ve irbesartan/hidroklorotiyazid grubunda (22,5/9,6 mmHg) hem SKB ($p=0,116$) hem de DKB ($p=0,050$) açısından benzer düzeyde olmuştur.

Klinik çalışmalarda en sık rastlanan advers reaksiyonlar baş dönmesi, öksürük ve ödemdir. (bkz. Bölüm 4.8)

Klinik çalışmalarda rapor edilen advers reaksiyonlar, perindopril ve amlodipin bileşenlerinin güvenilirlik profillerinden beklenen düzeylerde gerçekleşmiştir.

Renin anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajına dair klinik çalışma verileri:

İki büyük randomize kontrollü çalışma (ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ve VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs

Nephropathy in Diabetes) bir ADE inhibitörünün bir anjiyotensin II reseptör blokörüyle kombine kullanımını incelemiştir.

ONTARGET çalışması, kardiyovasküler ya da serebrovasküler hastalık öyküsü olan ya da kanıtlanmış son-organ hasarı ile birlikte seyreden tip 2 diyabetes mellitus hastalarında yürütülmüştür. VA NEPHRON-D çalışması, tip 2 diyabetes mellitus hastalığı olan ve diyabetik nefropatisi olan hastalarda yürütülmüştür.

Bu çalışmalar, renal ve/veya kardiyovasküler sonuçları ve mortalite üzerinde anlamlı yarar göstermemiş, monoterapiyle kıyaslandığında hiperkalemi, akut böbrek hasarı ve/veya hipotansiyon riskinin arttığı gözlenmiştir. Benzer farmakodinamik özellikleri dikkate alındığında, bu sonuçlar diğer ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokörleri için de anlamlıdır.

Bu nedenle ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokörleri diyabetik nefropati bulunan hastalarda birlikte kullanılmamalıdır.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) çalışması, kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık ya da her ikisi bulunan tip 2 diyabetes mellitus hastalarında standart bir ADE-inhibitörü ya da bir anjiyotensin II reseptör blokörü tedavisine aliskiren eklenmesinin yararını test etmek için tasarlanan bir çalışma olmuştur. Advers sonuç riskinde artış olması nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır. Aliskiren grubunda, plasebo grubuna kıyasla, kardiyovasküler ölüm ve inme vakalarının her ikisi de sayısal olarak daha sık görülmüş ve ilgili advers olaylar ve ciddi advers olaylar (hiperkalemi, hipotansiyon ve renal disfonksiyon) aliskiren grubunda plasebo grubuna göre daha sık bildirilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Perindopril ve amlodipinin COVERAM'dan emilim hızı ve miktarı, ayrı ayrı tablet formülasyonlarından emilim hızı ve miktarlarından anlamlı olarak farklı değildir.

Perindopril:

Emilim:

Oral yolla kullanımın ardından, perindoprilin emilimi hızlıdır ve doruk konsantrasyona 1 saat içinde ulaşılır. Perindopril'in plazma yarı-ömrü 1 saattir.

Dağılım:

Serbest perindoprilatın dağılım hacmi yaklaşık 0,2 l/kg'dır. Perindoprilatın plazma proteinlerine, özellikle ADE' lere bağlanma oranı %20'dir, ancak konsantrasyona bağımlıdır.

Biyotransformasyon:

Perindopril bir ön ilaçtır. Alınan perindoprilin %27'si kan dolaşımında aktif metaboliti olan perindoprilata çevrilir. Aktif perindoprilata ek olarak perindopril, tümü inaktif olan 5 metabolit daha oluşturur. Perindoprilatın doruk plazma konsantrasyonuna 3-4 saatte ulaşılır.

Gıda tüketimi perindoprilata dönüşümü, dolayısıyla biyoyararlanımı azaltır. Bu nedenle perindopril arjinin tek doz olarak sabahları yemekten önce alınmalıdır.

Eliminasyon:

Perindoprilat idrar ile atılır ve serbest bölümün terminal yarı ömrü yaklaşık 17 saattir, kararlı duruma 4 gün içinde ulaşılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Perindoprilin dozu ile plazma maruziyeti arasında doğrusal bir ilişki olduğu kanıtlanmıştır.

Amlodipin:

Emilim:

Terapötik dozların oral uygulanmasından sonra, amlodipin iyi absorbe olur ve doz sonrası 6 - 12 saatler arasında doruk kan seviyeleri oluşturur. Mutlak biyoyararlanım % 64 – 80 arasında hesaplanmıştır.

Dağılım:

Dağılım hacmi yaklaşık 21 l/kg'dır. *In vitro* çalışmalar amlodipinin plazma proteinlerine bağlanma oranının yaklaşık % 97,5 olduğunu göstermiştir.

Amlodipinin biyoyararlanımı gıda alımından etkilenmez.

Biyotransformasyon:

Amlodipin karaciğerde yoğun bir şekilde metabolize olarak inaktif metabolitlere dönüşür ki ana ilacın %10'u ile metabolitlerinin %60'ı idrarla atılır.

Eliminasyon:

Terminal plazma eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 35 - 50 saattir ve günde tek doz kullanım tavsiyesi ile tutarlıdır.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Veri mevcut değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Pediyatrik popülasyon (18 yaş altı):

Pediyatrik popülasyonda farmakokinetik veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:

Amlodipin doruk plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi yaşlılarda ve gençlerde benzerdir. Yaşlılarda amlodipin klerensi; eğri altı alanı (EAA) ve eliminasyon yarılanma ömründe artmayla sonuçlanacak şekilde azalma eğilimi gösterir.

Yaşlılarda tedaviye başlama ve doz artışı böbrek fonksiyonlarına bağlı olarak dikkatli yapılmalıdır. Perindoprilatın eliminasyonu yaşlılarda azalır. Doz artırımından önce böbrek fonksiyonları izlenmelidir. Bu nedenle, olağan tıbbi takip kreatinin ve potasyum seviyelerinin izlenmesini içerir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Böbrek fonksiyon bozukluğu:

Orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30 ml/dak ile 60 ml/dak arasında) önerilen başlangıç dozu gün aşırı COVERAM 3,5mg/2,5 mg'dır (bkz. Bölüm 4.2). Amlodipinin farmakokinetiği böbrek fonksiyon bozukluğundan anlamlı olarak etkilenmez. Amlodipin diyalize edilemez.

Perindoprilatın yaşlılarda ve kalp ile böbrek yetmezliği olan hastalarda eliminasyonu azalır. Bu nedenle, olağan tıbbi takip kreatinin ve potasyum seviyelerinin izlenmesini içerir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Karaciğer fonksiyon bozukluğu:

Karaciğer hastalarında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda amlodipin kullanımına ilişkin çok sınırlı klinik veri mevcuttur. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda amlodipin klerensi, yarılanma ömründe uzama ve EAA'da yaklaşık %40-60 artışla sonuçlanacak şekilde azalmıştır.

Perindoprilatın diyaliz klerensi 70 ml/dak'dır. Siroz hastalarında perindopril kinetiği değişir: ana molekülün hepatik klerensi yarıya düşer. Bununla birlikte, oluşan perindoprilatın miktarı değişmez ve bu nedenle doz ayarlaması gerekmez (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri:

Perindopril/Amlodipin:

Bir prelinik güvenlilik çalışması, sıçanlarda perindopril amlodipin kombinasyonunun iyi tolere edildiğini kanıtlamıştır. Sıçanlarda 13 haftalık oral toksisite çalışmasından elde edilen bulgular, perindopril-amlodipin ile ve her iki etkin maddenin tek başına kullanılması bakımından tutarlıydı. Bileşenlerin her biri ile ilişkili yeni bir toksisite veya toksisitenin şiddetinde bir artış meydana gelmemiştir.

Perindopril:

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

In vitro ve *in vivo* çalışmalarda mutajenisiteye rastlanmamıştır.

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

Sıçanlar ve fareler üzerinde yapılan uzun dönem çalışmalarında karsinojenisite görülmemiştir. Ne erkek ne de dişi sıçanlarda fertilitte bozulmamıştır.

Amlodipin:

Üreme toksikolojisi:

Sıçan ve farelerde yapılan üreme çalışmalarında mg/kg bazında insanlarda önerilen maksimum dozun yaklaşık 50 katından fazla dozlarda gecikmiş doğum, uzamış doğum sancısı süresi ve yavru sağkalımında azalma gözlenmiştir.

Fertilitenin bozulması:

Sıçanlarda, 10 mg/kg/gün dozlarına kadar (insanda mg/m² bazında önerilen maksimum doz olan 10 mg'ın sekiz katı*) kullanımda (çiftleşme öncesi erkeklerde 64 gün dişilerde 14 gün) fertilité üzerine herhangi bir etki görülmemiştir. 30 gün boyunca amlodipin ile mg/kg bazında insan dozuyla karşılaştırılabilir bir dozda tedavi edilen erkek sıçanlarda yapılan başka bir sıçan çalışmasında; sperm yoğunluğu ve erişkin spermatidlerin ve sertoli hücrelerinin sayısında azalmalar gibi plazma folikül uyarıcı hormon ve testesteron miktarında da azalma gözlenmiştir.

Karsinojenez, mutajenez:

İki yıl boyunca günde 0,5, 1,25 ve 2,5 mg/kg doz seviyelerine denk gelecek konsantrasyonlarda amlodipin verilen fare ve sıçanlarda, karsinojeneze ait herhangi bir bulgu elde edilememiştir. En yüksek doz (mg /m² olarak, fareler için insanda önerilen maksimum klinik doz olan 10 mg'a benzer ve sıçanlar için insanda önerilen maksimum klinik doz olan 10 mg'ın iki katı*) fareler için maksimum tolere edilen doza yakın; ancak sıçanlar için değildir.

Mutajenisite çalışmalarında ne gen ne de kromozom seviyelerinde ilaca bağlı etki saptanmamıştır.

*Hasta ağırlığı 50 kg varsayılmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (buzağı kaynaklı)

Mikrokristal selüloz (E460)

Kolloidal susuz silika (E551)

Magnezyum stearat (E470B)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, kuru yerde saklanmalıdır. Nemden korumak için kutu sıkıca kapalı tutulmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

Düşük yoğunluklu polietilen akış azaltıcısı bulunan ve desikant jel içeren düşük yoğunluklu polietilen kapaklı polipropilen tüpte 30 tablet.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi” 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 Maslak, İstanbul

Tel: 0212 329 14 00 Faks: 0212 290 20 30

8. RUHSAT NUMARASI

2018/685

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk Ruhsat tarihi: 12.12.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ