

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

COVERAM 10 mg / 5 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Perindopril arjinin: 10 mg (6.790 mg perindopril ile karşılık gelen)

Amlodipin: 5 mg (6.935 mg amlodipin besilata karşılık gelen)


Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 137.401 mg (bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Beyaz, üçgen şeklinde, bir yüzüne "10/5" kazılı diğer yüzü  baskılı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Daha önce aynı dozlarda perindopril ve amlodipin ile aynı zamanda tedavi edilen hastalarda esansiyel hipertansiyon ve/veya stabil koroner arter hastalığının ikame tedavisinde endikedir. (bakınız bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1)

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. (bakınız bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1)

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.

COVERAM'ı, kreatinin klerensi 60 ml/dak'dan yüksek veya 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. Amlodipin diyaliz edilemez.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ila orta düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz önerileri belirlenmemiştir; bu nedenle, doz seçimi dikkatli şekilde yapılmalıdır ve doz aralığının en alt düzeyinde başlatılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2). Karaciğer yetmezliği olan hastalarda optimum başlangıç dozunu ve idame dozu belirlemek için hastalara amlodipin ve perindoprilin serbest kombinasyonu ile bireysel titrasyon uygulanmalıdır. Amlodipinin farmakokinetik özellikleri, şiddetli karaciğer yetmezliğinde incelenmemiştir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda amlodipin en düşük dozda başlatılmalı ve yavaş şekilde titre edilmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

Perindopril ve amlodipinin çocuklar ve ergenler üzerinde kombinasyon halinde etkililiği ve tolere edilebilirliği henüz belirlenmediğinden, çocuklar ve ergenler tarafından kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Perindoprilatin eliminasyonu yaşlı hastalarda azalmaktadır. Bu nedenle normal medikal izlemde kreatinin ve potasyum seviyeleri düzenli takip edilmelidir.

Yaşlılarda veya daha genç hastalarda benzer dozlarda kullanılan amlodipin eşit derecede iyi tolere edilir. Yaşlılarda normal doz rejimleri önerilir fakat dozaj artırılırken dikkatli olunmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Perindopril ile ilişkili:

- Etkin maddeye veya herhangi bir başka ADE (anjiyotensin dönüştürücü enzim) inhibitörüne aşırı duyarlılık,
- Geçmişte ADE inhibitörü tedavisi ile ilişkili anjiyototik ödem (Quincke ödemi) öyküsü,
- Kalıtsal veya idyopatik anjiyototik ödem,
- Gebelik (Bakınız Bölüm 4.4 ve 4.6),
- Laktasyon döneminde,
- 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).

Amlodipin ile ilişkili:

- Şiddetli hipotansiyon,
- Amlodipin veya dihidropiridin türevlerine aşırı duyarlılık,
- Kardiyojenik şok dahil şok,

- Sol ventrikül çıkış yolunda obstrüksiyon (örn. ileri derece aortik stenoz),
- Akut miyokard enfarktüsü sonrası hemodinamik açıdan kararsız kalp yetmezliği.

COVERAM ile ilişkili:

Yukarıda beher bileşen için listelenen tüm kontrendikasyonlar COVERAM kombinasyonu için de geçerlidir.

- Yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Perindopril ile ilişkili:

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 görülebildiği bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Bu durum tedavi süresince herhangi bir zamanda görülebilir. Bu tür vakalarda perindopril/amlodipin tedavisi derhal kesilmeli ve hasta ödem ortadan kaybolana dek yakın gözlem altına alınmalıdır. Ödem yalnızca yüz ve dudakları etkilediği hallerde, semptomları gidermek üzere antihistaminik ajanlar kullanılabilir de genellikle tedavisiz düzeler.

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

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

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

Düşük Yoğunlukta Lipoprotein (LDL) Aferezi Sırasında 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 ölümcül anafilaktoid 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.

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

ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri 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 blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması önerilmez (Bkz. Bölüm 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 blokerleri birlikte kullanılmamalıdır.

Gebelik:

ADE inhibitörleri gebelik döneminde önerilmez. Sürekli ADE inhibitörü kullanımı zaruri görülmedikçe gebelik planlayan hastalar, gebelikte kullanılmak üzere güvenlik profili bulunan alternatif anti-hipertansif tedaviye devam etmelidir. Gebelik belirlendiğinde ADE inhibitörü ile tedavi hemen kesilmeli ve uygunsa alternatif tedaviye başlanmalıdır (Bakınız Bölüm 4.3 ve 4.6).

Özel kullanım önlemleri

Hipotansiyon:

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

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

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

Aort ve mitral kapak stenozu / hipertrofik kardiyomiyopati:

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

Böbrek fonksiyon bozuklukları:

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

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

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

Karaciğer yetmezliği:

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

İrk:

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 COVERAM, dengeleyici renin salımına bağlı anjiyotensin II oluşumunu engelleyebilir. Operasyondan bir gün önce tedaviye ara verilmelidir. Bu mekanizmaya bağlı olarak hipotansiyon oluşursa volüm ekspansiyonu ile düzeltilebilir.

Hiperkalemi:

Perindoprilin de dahil olduğu ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda serum potasyum düzeyinde artış görülmüştür. Böbrek yetmezliği, kötüleşen böbrek fonksiyonları, yaş (> 70 yaş), diabetes mellitus (şeker), başka hastalığa karışan durumlar, 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 görülmüşse, dikkatli kullanılmalı ve serum potasyum seviyesi düzenli olarak izlenmelidir (Bakınız Bölüm 4.5).

Diyabetik hastalar:

Oral antidiyabetik ilaçlar veya insülin kullanan diyabetik hastalarda ADE inhibitörü ile tedavinin ilk ayında glisemik kontrol yakından izlenmelidir (Bakınız Bölüm 4.5).

Amlodipin ile ilişkili:

Özel kullanım önlemleri

Amlodipinin hipertansif krizdeki güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

Kalp yetmezliği:

Kalp yetmezliği olan hastalar çok dikkatli tedavi edilmelidir.

Şiddetli kalp yetmezliği (NYHA sınıf III ve IV) olan hastalarda yapılan uzun dönem plasebo kontrollü bir çalışmada pulmoner ödem için bildirilen insidans, plasebo grubuna kıyasla amlodipin tedavisi uygulanan grupta daha yüksek olmuştur (Bkz. Bölüm 5.1). Amlodipin dahil kalsiyum kanal blokörleri, ileride kardiyovasküler olayların ve mortalitenin riskini artırabileceğinden, konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

Karaciğer hastaları:

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda amlodipinin yarılanma ömrü uzundur ve EAA değerleri yüksektir; doz önerileri belirlenmemiştir. Bu nedenle, amlodipin doz

aralığının en düşük seviyesinde başlatılmalı ve hem ilk tedavide, hem de doz arttırılırken dikkatli şekilde kullanılmalıdır. Şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda yavaş doz titrasyonu ve dikkatli izlem yapılması gerekebilir.

Yaşlı hastalar:

Yaşlılarda doz arttırılırken dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Böbrek yetmezliği:

Amlodipin, bu hastalarda normal dozlarda kullanılabilir. Amlodipin plazma konsantrasyonundaki değişiklikler ile böbrek yetmezliği derecesi arasında ilişki yoktur. Amlodipin diyaliz edilemez.

COVERAM ile ilişkili:

Özel kullanım önlemleri:

Yardımcı maddeler:

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

Etkileşimler:

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Perindopril ile ilişkili:

Klinik çalışma verileri, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS), ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin kombine kullanımıyla ikili blokajının, tekli RAAS-etkili ajanın kullanımına kıyasla daha yüksek sıklıkta hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonunda azalma (akut böbrek yetmezliği dahil) gibi advers olaylarla ilişkili olduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.1).

Hiperkalemiyi indükleyen ilaçlar

Bazı ilaçlar ve terapötik sınıflar hiperkalemi oluşumunu artırabilir: aliskiren, potasyum tuzları, potasyum tutucu diüretikler, ADE inhibitörleri, anjiyotensin-II reseptör antagonistleri, NSAİİ'ler, heparinler, sikloprin, takrolimus ya da trimetoprim gibi immünosupresan ajanlar. Bu ilaçların kombinasyonu hiperkalemi riskini artırır.

Birlikte kullanımı KONTRENDİKE olan ilaçlar (Bkz. Bölüm 4.3)

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

ÖNERİLMİYEN kombinasyonlar:

Aliskiren: Diyabetik veya renal hasarı olan hastalar dışındaki hastalarda, hiperkalemi riski, kötüleşen böbrek fonksiyonu ve kardiyovasküler morbidite ve mortalitede artış (bkz bölüm 4.4).

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

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

Potasyum tutucu diüretikler (triamteren, amilorid, vs), potasyum tuzları: Özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu (aditif hiperkalemik etkiler) durumlarında, hiperkalemi (ölümcül) riski.

Perindoprilin yukarıda belirtilen ilaçlarla kombinasyonu önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4). Eş zamanlı kullanımın endike olduğu durumlarda, bu ilaçlar dikkatli şekilde ve serum potasyumun sık izlenmesiyle kullanılmalıdır. Kalp yetmezliğinde spironolaktunun kullanımı için “Kullanım sırasında dikkat gerektiren özel kombinasyonlar” bölümüne bakınız.

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 (Bkz. Bölüm 4.4).

Kullanımı sırasında özel dikkat gerektiren kombinasyonlar:

Antidiyabetik ajanlar (insülin, oral hipoglisemik ajanlar):

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

Potasyum tutucu özelliği olmayan diüretikler:

Diüretik kullanmakta olan hastalarda ve özellikle hacim ve/veya tuz azalması olanlarda, ADE inhibitörü ile tedaviye başlandıktan sonra kan basıncında aşırı bir azalma gerçekleşebilir. Diüretiğin sonlandırılmasıyla, düşük ve progresif perindopril dozlarıyla tedaviye başlamadan önce hacim veya tuz alımının artırılmasıyla hipotansif etkilerin olasılığı azaltılabilir.

Arteriye hipertansiyonda, geçmiş diüretik tedavisi tuz/hacim azalmasına neden olduğunda ADE inhibitörüne başlanmadan önce diüretik sonlandırılmalıdır ve bu

durumda, daha sonra potasyum tutucu özelliği olmayan bir diüretik başlatılabilir veya ADE inhibitörü düşük dozda başlatılmalı ve aşamalı olarak arttırılmalıdır.

Diüretik tedavisi uygulanan konjestif kalp yetmezliğinde, ADE inhibitörü, ilişkili potasyum tutucu özelliği olmayan diüretiğin dozu azaldıktan sonra, çok düşük bir dozda başlatılmalıdır.

Tüm durumlarda, ADE inhibitörü tedavisinin ilk birkaç haftası boyunca böbrek fonksiyonu (kreatinin düzeyleri) izlenmelidir.

Potasyum tutucu diüretikler (eplerenon, spironolakton):

Günde 12.5 mg ila 50 mg arası dozlarda eplerenon veya spironolaktonla ve düşük dozlarda ADE inhibitörleriyle:

Ejeksiyon fraksiyonu <%40 olan ve daha önce ADE inhibitörleriyle ve kıvrım diüretiklerle tedavi uygulanmış sınıf II-IV kalp yetmezliğinin (NYHA) tedavisinde, özellikle bu kombinasyona ilişkin reçete önerilerinin izlenmemesi durumunda potansiyel ölümcül hiperkalemi riski.

Kombinasyonu başlatmadan önce, hiperkalemi ve böbrek bozukluğu bulunmadığından emin olun.

Başlangıçta haftada bir kez ve sonrasında aylık olarak, tedavinin ilk aylarında kaleminin ve kreatininin yakından izlenmesi önerilmektedir.

Günde ≥ 3 g aspirin dahil steroid yapıda olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler):

ADE inhibitörleri steroid yapıda olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (örn. antiinflamatuvar dozlarda asetilsalisilik asit, COX-2 inhibitörleri ve selektif olmayan NSAİİ'ler) ile eşzamanlı kullanıldığında antihipertansif etki azalabilir. ADE inhibitörleri ile NSAİİ'lerin birlikte kullanımı özellikle önceden renal fonksiyonu zayıf olan hastalarda akut böbrek yetmezliği dahil renal fonksiyonların kötüleşme riskinde ve serum potasyumda artışa neden olabilir. Kombinasyon özellikle yaşlı hastalarda çok dikkatli kullanılmalıdır. Hastaların yeterli sıvı alımı sağlanmalı, tedavi başlangıcında ve sonrasında periyodik olarak renal fonksiyonları izlenmelidir.

Kullanımı sırasında dikkat gerektiren kombinasyonlar:

Gliptinler (linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin):

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

Sempatomimetikler:

Sempatomimetikler ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkilerini azaltabilir.

Altın:

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

Amlodipin ile ilişkili:
ÖNERİLMİYEN kombinasyonlar:

Dantrolen (infüzyon):

Hayvanlarda verapamil ve intravenöz dantrolen kullanımı sonrasında hiperkalemi ile ilişkili ölümcül ventriküler fibrilasyon ve kardiyovasküler kolaps gözlenmiştir. Hiperkalemi riskine dayanarak, malign hipertermiye yatkın olan hastalarda ve malign hiperterminin tedavisinde amlodipin gibi kalsiyum kanal blokörleri ile dantrolen kombinasyonundan kaçınılmalıdır.

Kullanımı sırasında özel dikkat gerektiren kombinasyonlar:

CYP3A4 indükleyiciler:

CYP3A4 indükleyicilerinin amlodipin üzerindeki etkisi konusunda veri bulunmamaktadır. CYP3A4 indükleyicilerinin (örn. rifampisin, hypericum perforatum) birlikte kullanılması, amlodipin plazma konsantrasyonunun azalmasına yol açabilir. Amlodipin ile CYP3A4 indükleyicilerin birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır.

CYP3A4 inhibitörleri:

Amlodipinin güçlü veya orta düzeyde CYP3A4 inhibitörleriyle (proteaz inhibitörleri, azol antifungaller, eritromisin veya klaritromisin gibi makrolidler, verapamil veya diltiazem) birlikte kullanımı amlodipin maruziyetinde önemli artışa neden olabilir. Bu farmakokinetik değişimlerinin klinik önemi yaşlılarda daha belirgin olabilir. Bu nedenle klinik izlem ve doz ayarlaması gerekli olabilir.

Kullanımı sırasında dikkat gerektiren kombinasyonlar:

Amlodipinin kan basıncı düşürücü etkileri, antihipertansif özellikleri olan diğer tıbbi ürünlerin kan basıncı düşürücü etkilerini artırır.

Diğer kombinasyonlar:

Amlodipin, klinik etkileşim çalışmalarında atorvastatin, digoksin, varfarin veya siklosporinin farmakokinetik özelliklerini etkilememiştir.

Bazı hastalarda kan basıncı düşürücü etkilerde artışa yol açacak şekilde biyoyararlanım artabileceğinden, amlodipinin greyfurt veya greyfurt suyu ile birlikte kullanımı önerilmez.

COVERAM ile ilişkili:

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 etkiyi azaltır (kortikosteroidlere bağı olarak tuz ve su tutma).
- Alfablokörler (prazosin, alfüzosin, doksazosin, tamsulosin, terazosin): Artan antihipertansif etki ve artan ortostatik hipotansiyon riski
- Amifostin: amlodipinin antihipertansif etkisini artırır.
- Trisiklik antidepresanlar/antipsikotikler/anestetikler: Artan antihipertansif etki ve artan ortostatik hipotansiyon riski.

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

COVERAM'ın gebeliğin ilk trimestrinde kullanılması önerilmemektedir (Bakınız Bölüm 4.4). Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde COVERAM kullanımı kontrendikedir (Bakınız Bölüm 4.3 ve 4.4). COVERAM gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Perindopril ile ilişkili:

Gebeliğin ilk trimestrinde ADE inhibitörlerine maruz kalmanın teratojenite riskine ilişkin epidemiyolojik kanıtlar kesin olmasa da riskteki ufak artış göz ardı edilemez.

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

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

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

Amlodipin ile ilişkili:

Amlodipinin insanlarda gebelik sırasında güvenliliği belirlenmemiştir.

Hayvan çalışmalarında yüksek dozlarda üreme toksisitesi gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Gebelikte kullanım, yalnızca daha güvenli bir alternatif olmadığında ve hastalığın kendisi anne ve fetus açısından daha yüksek risk oluşturduğunda önerilmektedir.

Laktasyon dönemi

COVERAM'ın laktasyon süresince kullanılması önerilmemektedir. Bu yüzden emzirmenin sonlandırılması ya da COVERAM'ın sonlandırılması kararının alınmasında tedavinin anne için önemi dikkate alınmalıdır.

Perindopril ile ilişkili:

Emzirme sırasında perindopril kullanımı konusunda bilgi bulunmadığından, emzirme sırasında perindopril önerilmemektedir ve özellikle yenidoğan veya erken doğan bebekler emzirilirken, daha iyi tanımlanmış güvenlilik profillerine sahip alternatif tedaviler tercih edilmektedir.

Amlodipin ile ilişkili:

Amlodipinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emzirmeyi sürdürme/sonlandırma kararında veya amlodipin tedavisini sürdürme/sonlandırma kararında, anne sütünün çocuğa yararı ve amlodipin tedavisinin anneye yararı dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Perindopril ile ilişkili:

Üreme performansı ve fertilite üzerine bir etkisi bulunmamıştır.

Amlodipin ile ilişkili:

Kalsiyum kanal blokörleriyle tedavi uygulanan bazı hastalarda spermatozoonların baş kısmında geri döndürülebilir biyokimyasal değişiklikler bildirilmiştir. Klinik veriler, amlodipinin fertilite üzerindeki potansiyel etkisi açısından yetersizdir. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, erkek fertilesi üzerinde advers etkiler belirlenmiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

COVERAM'ın araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilerine ilişkin çalışma yapılmamıştır. Amlodipin, araç ve makine kullanımı üzerinde minör veya orta düzeyde etki gösterebilir. Hastalarda baş dönmesi, baş ağrısı, yorgunluk, bitkinlik veya bulantı oluşması durumunda tepki verme becerisi etkilenebilir. Özellikle tedavi başlangıcında dikkatli olunması önerilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Ayrı ayrı verilen perindopril ve amlodipin için en fazla rapor edilen advers reaksiyonlar: somnolans, baş dönmesi, baş ağrısı (özellikle tedavinin başlangıcında), disguzi, parestezi, görsel bozukluklar (diplopi dahil), tinnitus, vertigo, palpasyonlar, kızarma, hipotansiyon (ve hipotansiyonla ilişkili etkiler), dispne, öksürük, karın, abdominal ağrı, bulantı, kusma, dispepsi, diyare, kabızlık, kaşıntı, döküntü, kabartı, eklemelerde şişme (ayak bileğinde şişme), kas spazmları, periferik ödem, yorgunluk, asteni.

Advers reaksiyonların tablo şeklinde listesi

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).

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	İstenmeyen Etkiler	Sıklık	
		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 veya pansitopeni (Bkz. Bölüm 4.4)	-	Çok seyrek
	Trombositopeni (Bkz. Bölüm 4.4)	Çok seyrek	Çok seyrek
	Konjenital G-6PDH eksikliği olan hastalarda hemolitik anemi (Bkz. Bölüm 4.4)	-	Çok seyrek
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Hipersensitivite	Çok seyrek	Yaygın olmayan
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Hipoglisemi (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5)	-	Yaygın olmayan
	Hiperkalemi, ilaç kesildiğinde geri dönüşlü (Bkz. Bölüm 4.4)	-	Yaygın olmayan*
	Hiponatremi	-	Yaygın olmayan*
	Hiperglisemi (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5)	Çok seyrek	-
Psikiyatrik hastalıklar	Uykusuzluk	Yaygın olmayan	-
	Duygudurum değişimleri (anksiyete dahil)	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Depresyon	Yaygın olmayan	-
	Uyku bozuklukları	-	Yaygın olmayan
Sinir sistemi hastalıkları	Somnolans (özellikle tedavi başlangıcında)	Yaygın	Yaygın olmayan*
	Başdönmesi (özellikle tedavi başlangıcında)	Yaygın	Yaygın
	Baş ağrısı (özellikle tedavi başlangıcında)	Yaygın	Yaygın
	Disguzi	Yaygın olmayan	Yaygın
	Tremor	Yaygın olmayan	-
	Hipoestezi	Yaygın olmayan	-
	Parestezi	Yaygın olmayan	Yaygın
	Senkop	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan*
	Konfüzyon durumu	Seyrek	Çok seyrek
	Hipertoni	Çok seyrek	-

	Periferik nöropati	Çok seyrek	-
	Yüksek riskli hastalarda aşırı hipotansiyon sonucunda olası inme (Bkz. Bölüm 4.4)	-	Çek seyrek
	Ekstrapiramidal bozukluk (ekstrapiramidal sendrom)	Bilinmiyor	-
Göz hastalıkları	Görme bozuklukları (çift görme dahil)	Yaygın olmayan	Yaygın
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Tinnitus	Yaygın olmayan	Yaygın
	Vertigo	-	Yaygın
Kardiyak hastalıklar	Palpitasyonlar	Yaygın	Yaygın olmayan*
	Taşikardi	-	Yaygın olmayan*
	Angina pektoris (Bkz. Bölüm 4.4)	-	Çok seyrek
	Yüksek risk grubu hastalarda aşırı hipotansiyon sonucunda olası miyokard enfarktüsü (Bkz. Bölüm 4.4)	Çok seyrek	Çok seyrek
	Aritmi (bradikardi, ventriküler taşikardi ve atriyal fibrilasyon dahil)	Çok seyrek	Çok seyrek
Vasküler hastalıklar	Kızarma	Yaygın	-
	Hipotansiyon (ve hipotansiyona bağlı etkiler)	Yaygın olmayan	Yaygın
	Vaskülit	Çok seyrek	Yaygın olmayan*
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	Dispne	Yaygın olmayan	Yaygın
	Öksürük	Çok seyrek	Yaygın
	Bronkospazm	-	Yaygın olmayan
	Eozinofilik pnömoni	-	Çok seyrek
Gastrointestinal hastalıklar	Dişeti hiperplazisi	Çok seyrek	-
	Karın bölgesinde ağrı,	Yaygın	Yaygın
	Bulantı	Yaygın	Yaygın
	Kusma	Yaygın olmayan	Yaygın
	Dispepsi	Yaygın olmayan	Yaygın
	Değişen tuvalet alışkanlıkları	Yaygın olmayan	-
	Ağız kuruluğu	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	İshal	Yaygın olmayan	Yaygın
	Kabızlık	Yaygın olmayan	Yaygın
	Pankreatit	Çok seyrek	Çok seyrek
	Gastrit	Çok seyrek	-
Hepato-bilier hastalıklar	Hepatit, sarılık	Çok seyrek	-
	Sitolitik veya kolestatik hepatit (Bkz. Bölüm 4.4)	-	Çok seyrek
	Karaciğer enzimlerinde artış (çoğunlukla kolestaz ile tutarlı)	Çok seyrek	-

Deri ve deri altı doku hastalıkları	Quincke ödemi	Çok seyrek	-
	Yüz, ekstremiteler, dudaklar, mukoza, dil, glottis ve/veya larenkste anjiyoödem (Bkz. Bölüm 4.4)	Çok seyrek	Yaygın olmayan
	Multiform eritem	Çok seyrek	Çok seyrek
	Alopesi	Yaygın olmayan	-
	Purpura	Yaygın olmayan	-
	Deride renk değişimi	Yaygın olmayan	-
	Hiperhidroz	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Kaşıntı	Yaygın olmayan	Yaygın
	Döküntü, kabartı	Yaygın olmayan	Yaygın
	Işığa duyarlılık reaksiyonları	Çok seyrek	Yaygın olmayan*
	Ürtiker (bkz Bölüm 4.4)	Çok seyrek	Yaygın olmayan
	Pemfigoid	-	Yaygın olmayan*
	Stevens-Johnson Sendromu	Çok seyrek	-
	Eksfoliyatif dermatit	Çok seyrek	-
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	Eklemlerde şişme (Ayak bileğinde şişme)	Yaygın	-
	Artralji	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan*
	Miyalji	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan*
	Kas spazmları	Yaygın olmayan	Yaygın
	Sırt ağrısı	Yaygın olmayan	
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Miktürasyon bozuklukları, noktüri, pollaküri	Yaygın olmayan	-
	Böbrek hasarı	-	Yaygın olmayan
	Akut böbrek yetmezliği	-	Çok seyrek
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Eretil disfonksiyon	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Jinekomasti	Yaygın olmayan	-
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Periferik ödem	Yaygın	Yaygın olmayan*
	Yorgunluk	Yaygın	-
	Göğüs ağrısı	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan*
	Asteni	Yaygın olmayan	Yaygın
	Ağrı	Yaygın olmayan	-
	Kırıklık	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan*
	Ateş	-	Yaygın olmayan*
Araştırmalar	Kilo artışı, kilo kaybı	Yaygın olmayan	-
	Kanda üre artışı	-	Yaygın olmayan*
	Kanda kreatinin artışı	-	Yaygın olmayan*
	Kanda bilirubin artışı	-	Seyrek
	Karaciğer enzimlerinde artış	-	Seyrek
	Hemoglobin ve hematokrit azalması	-	Çok seyrek
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar	Düşme	-	Yaygın olmayan*

*Sıklıklar klinik çalışmalardan ve spontan bildirimlerden yakalanan advers olaylardan hesaplanmıştır

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların 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 (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

COVERAM ile ilişkili:

COVERAM kullanımında doz aşımına ilişkin bilgi bulunmamaktadır.

Amlodipin ile ilişkili:

Belirtiler:

Amlodipin ile ilişkili olarak insanlarda kasıtlı doz aşımı deneyimi sınırlıdır. Mevcut veriler, yüksek doz aşımı sonucunda, aşırı periferel vazodilatasyon ve olasılıkla refleks taşikardi oluşabileceğini göstermektedir. Şok dahil, belirgin ve muhtemelen devam eden ölümcül sistemik hipotansiyon bildirilmiştir.

Tedavi:

Amlodipin dozu aşımına bağlı oluşan klinik olarak anlamlı hipotansiyon, kardiyak ve respiratuar fonksiyonun sık takibini, ekstremitelerin yükseltilmesini ve dolaşımdaki sıvı hacmine ve idrar çıkışına dikkat edilmesini içeren aktif kardiyovasküler desteği gerektirir. Vasküler tonusu ve kan basıncını iyileştirmede, kullanılmasına dair hiçbir kontrendikasyon bulunmadığı takdirde bir vazokonstriktör kullanılabilir. İntravenöz kalsiyum glukonat kalsiyum kanal blokajının etkilerini tersine döndürmede faydalı olabilir.

Bazı vakalarda gastrik lavaj gerekli olabilir. Sağlıklı gönüllülerde, 10 mg amlodipin uygulamasını takiben 2 saate kadar aktif kömür kullanımının amlodipin emilim hızını azalttığı gösterilmiştir. Amlodipin proteine yüksek düzeyde bağlı olduğundan diyalizin yarar sağlaması olası görünmemektedir.

Perindopril ile ilişkili:

Belirtiler:

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 katekolaminler uygulanabilir. Perindopril hemodiyaliz yoluyla genel dolaşımdan atılabilir. (Bkz. 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 kombinasyonu
ATC kodu: C09BB04

Perindopril:

Etki mekanizması

Perindopril, anjiyotensin I'ı anjiyotensin II'ye dönüştüren enzimin bir inhibitörüdür (ADE inhibitörü). Dönüştürücü enzim, diğer adıyla kinaz, anjiyotensin I'in, vazokonstriktör bir madde olan anjiyotensin II'ye dönüşmesini sağladığı gibi vazodilatör bradikininin bozularak 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.

Klinik etkililik ve güvenlilik

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 çok hızlı 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 hipertrofini azaltır.

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

Stabil koroner arter hastaları:

EUROPA çalışması 4 yıl süren 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-bütülinin (10 mg perindopril arjinine eşdeğer) (n=6110) veya plasebo (n=6108) ile randomize edilmiştir.

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

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

Miyokardiyal enfarktüs ve/veya revaskülarizasyon geçmişi bulunan hastalarda birincil sonlanım noktasında plaseboya oranla %22.4 RRR'e karşılık gelen %2.2 mutlak azalma (%95CI [12.0; 31.6] – p<0.001) görülmüştür.

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 blokeriyle 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 sonlanımlar 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 blokerleri için de anlamlıdır.

Bu nedenle ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri 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 blokeri 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.

Amlodipin:

Etki mekanizması

Amlodipin dihidropiridin grubundan (yavaş kanal blokörü veya kalsiyum iyon antagonisti) bir kalsiyum iyon akın inhibitörüdür ve kalsiyum iyonlarının kardiyak ve vasküler düz kaslarına transmembran akımını 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 arteryellerin normal ve iskemik bölgelerde genişlemesine neden olur. Bu genişleme koroner arter spazmı (Prinzmetal veya varyant angina) olan hastalarda miyokardiyal oksijen dağıtımını artırır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

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.

Koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalar:

Koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda klinik olayların önlenmesinde amlodipinin etkililiği, 1997 hastayı içeren bağımsız, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma olan Tromboz Olgularının Sınırlandırılmasında Amlodipin ve Enalaprilin Karşılaştırılması (CAMELOT) çalışmasında değerlendirilmiştir. İki yıl boyunca statinler, beta-blokörler, diüretikler ve aspirin ile standart bakıma ilave olarak, bu hastalardan 663'ü 5-10 mg amlodipin, 673'ü 10-20 mg enalapril ve 655'i plasebo ile tedavi edilmiştir. Kilit etkililik bulguları Tablo 1'de sunulmaktadır. Bulgular, amlodipin tedavisinin KAH olan hastalarda angina için daha az hastaneye yatışla ve revaskularizasyon prosedürüyle ilişkili olduğunu göstermektedir.

Tablo 1. CAMELOT için önemli klinik sonuçların insidansı					
Kardiyovasküler olay oranları, Sayı (%)				Amlodipin vs plasebo	
Sonuçlar	Amlodipin	Plasebo	Enalapril	Tehlike Oranı (%95 GA)	P Değeri
<u>Primer Sonlanım Noktası</u>					
Advers kardiyovasküler olaylar	110 (16.6)	151 (23.1)	136 (20.0)	0.69 (0.54-0.88)	0.003
<u>Bireysel Bileşenler</u>					
Koroner revaskülarizasyon	78 (11.8)	103 (15.7)	95 (14.1)	0.73 (0.54-0.98)	0.03
Angina için hastaneye yatış	51 (7.7)	84 (12.8)	86 (12.8)	0.58 (0.41-0.82)	0.002
Ölümcül olmayan MI	14 (2.1)	19 (2.9)	11 (1.6)	0.73 (0.37-1.46)	0.37
İnme veya TIA	6 (0.9)	12 (1.8)	8 (1.2)	0.50 (0.19-1.32)	0.15
Kardiyovasküler ölüm	5 (0.8)	2 (0.3)	5 (0.7)	2.46 (0.48-12.7)	0.27
KKY için hastaneye yatış	3 (0.5)	5 (0.8)	4 (0.6)	0.59 (0.14-2.47)	0.46
Resüsite kardiyak arrest	0	4 (0.6)	1 (0.1)	NA	0.04
Yeni başlangıçlı periferel vasküler hastalık	5 (0.8)	2 (0.3)	8 (1.2)	2.6 (0.50-13.4)	0.24

Kısaltmalar: KKY, konjestif kalp yetmezliği; GA, güven aralığı; MI, miyokardiyal enfarktüs; TIA, geçici iskemik atak.

Kalp yetmezliği olan hastalarda kullanım:

NYHA Sınıf II-IV kalp yetmezliği olan hastalarda yapılan hemodinamik çalışmalar ve egzersize dayalı kontrollü klinik çalışmalar; egzersiz toleransı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve klinik semptomatoloji yoluyla ölçüldüğü üzere, amlodipinin klinik kötüleşmeye neden olmadığını göstermiştir.

Digoksin, diüretik ve ADE inhibitörleri alan NYHA Sınıf III-IV kalp yetmezliği olan hastaları değerlendirmek üzere tasarlanmış plasebo kontrollü bir çalışma (PRAISE), kalp yetmezliğinde amlodipinin mortalite veya kombine mortalite ve morbidite riskinde artışa yol açmadığını göstermiştir.

Klinik semptomlar veya altta yatan iskemik hastalığı düşündürülen veya gösteren objektif bulgular olmaksızın, NYHA III ve IV kalp yetmezliği olan hastalarda amlodipin ile ilgili uzun dönem, plasebo kontrollü bir takip çalışmasında (PRAISE-2), ADE inhibitörlerinin, dijitalerin ve diüretiklerin stabil dozlarında amlodipin toplam kardiyovasküler mortalite üzerinde etkili olmamıştır. Aynı popülasyonda amlodipin pulmoner ödem raporlarının artışı ile ilişkilendirilmiştir.

Kalp Krizini Önlemek için Tedavi (ALLHAT):

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 diabet (%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 herbirinin bireysel tablet formülasyonlarındaki absorpsiyon oran ve boyutundan çok farklı değildir.

Perindopril ile ilişkili:

Emilim:

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

Dağılım:

Serbest perindoprilatın dağılım hacmi yaklaşık 0.2 l/kg'dır. 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 arjinin tek doz olarak sabahları yemekten önce alınmalıdır.

Eliminasyon:

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

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler:

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

Perindoprilatın diyalizle klerensi 70 ml/dakikadır.

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

Amlodipin ile ilişkili:

Emilim:

Oral kullanım sonrasında amlodipin iyi emilir ve kandaki doruk noktasına 6 ile 12 saat arasında ulaşır.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

Mutlak biyoyararlanım %64 ile %80 arasında tahmin edilmektedir. Biyoyararlanımı gıdalardan etkilenmez.

Eliminasyon:

Terminal eliminasyon yarılanma ömrü 35 ile 50 saat arasındadır ve günlük tez doz ile tutarlıdır. Amlodipinin çoğunluğu karaciğerde inaktif metabolit haline dönüşür; ana bileşiğin %10'u ve metabolitlerin %60'ı idrar ile atılır.

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: karaciğer fonksiyonları zayıf olan hastalarda amlodipin uygulamasına ilişkin çok sınırlı veri mevcuttur. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda, yarılanma ömrünü uzatacak ve EAA'da yaklaşık %40-60 artışa neden olacak şekilde, amlodipin klerensi azalır.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Perindopril:

Kronik oral toksisite çalışmalarında (sıçan ve maymunlar) hedef organ böbrektir ve zarar geri dönüşümlüdür.

İN vitro ve in vivo çalışmalarda mutajenisiteye rastlanmamıştır.

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

Sıçanlar ve fareler üzerinde yapılan uzun dönem çalışmalarında karsinogenisite görülmemiştir.

Amlodipin:

Üreme toksikolojisi:

Sıçanlarda ve farelerde yapılan üreme çalışmaları, mg/kg temelinde insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 50 katı dozlarda doğumun geciktiğini, doğurma süresinin uzadığını ve yavru sağkalımının azaldığını göstermiştir.

Fertilite bozukluğu:

10 mg/kg/güne kadar dozlarda (mg/m² temelinde insanlar için önerilen maksimum 10 mg dozun 8 katı*) amlodipin uygulanan sıçanlarda (çiftleşmeden önce erkeklere 64 gün ve dişilere 14 gün boyunca) fertilite üzerinde etki belirlenmemiştir. Sıçanlarda yapılan ve erkek sıçanlara 30 gün boyunca mg/kg temelinde insanlardakine benzer bir dozda amlodipin besilat uygulanan bir diğer çalışmada, plazmada folikül uyarıcı hormonda ve testosteronda azalmanın yanısıra, sperm yoğunluğu ile olgun spermilerin ve Sertoli hücrelerinin sayısında azalmalar belirlenmiştir.

Karsinojenisite, mutajenez:

İki yıl boyunca beslenme yoluyla, günlük 0.5, 1.25 ve 2.5 mg/kg/gün doz düzeyleri sağlayacak şekilde hesaplanan konsantrasyonlarda amlodipin uygulanan sıçanlar ve fareler karsinojenisite kanıtı göstermemiştir. En yüksek doz (mg/m² temelinde 10 mg maksimum önerilen klinik doza göre: farelerde benzer ve sıçanlarda iki katı*), sıçanlar için değil fakat fareler için maksimum tolere edilen doza yakın olmuştur.

Mutajenisite çalışmaları, gen veya kromozom düzeyinde ilaçla ilişkili etkiler ortaya koymamıştır.

*50 kg'lık hasta ağırlığına dayalı

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat
Mikrokristal selüloz (E460)
Silis, koloidal anhidrik (E551)
Magnezyum stearat (E470B)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

Raf ömrü 24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, kuru yerde saklayınız.
Nemden korumak için kutuyu sıkıca kapalı tutunuz.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

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

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

“Tıbbi Atıkların Kontrolü 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

34398 Maslak, İstanbul

Tel : 0212 329 14 00

Faks : 0212 290 20 30

8. RUHSAT NUMARASI

129/27

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk Ruhsat tarihi: 05.11.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

.....