

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TRIVERAM 20 mg/10 mg/5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

| | |
|----------------------|---|
| Atorvastatin: | 20 mg (21,64 mg atorvastatin kalsiyum trihidrata eşdeğer) |
| Perindopril arjinin: | 10 mg (6,79 mg perindoprile eşdeğer) |
| Amlodipin: | 5 mg (6,94 mg amlodipin besilata eşdeğer) |


Yardımcı maddeler:

| | |
|-------------------------------------|----------|
| Laktoz monohidrat (buzağı kaynaklı) | 54,92 mg |
|-------------------------------------|----------|

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Sarı, kare şeklinde, bir yüzünde "3" ve diğer yüzünde "  " baskılı, kenar boyu 9 mm, 16 mm'lik eğrilik yarıçapına sahip, film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Daha önce aynı dozlarda perindopril, amlodipin ve atorvastatinin eş zamanlı tedavisi ile yeterli kontrol sağlanmış erişkin hastalarda, primer hiperkolesterolemi veya kombine (mikst) hiperlipidemi ile ilişkili esansiyel hipertansiyon ve/veya stabil koroner arter hastalığının tedavisi için ikame tedavisi olarak endikedir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Genel doz, günde bir kez bir tablettir.

Sabit doz kombinasyonu, başlangıç tedavisi olarak uygun değildir. Pozoloji değişikliği gerektiği takdirde, bağımsız bileşenleri ile ayrı ayrı titrasyon uygulanabilir. (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1)

Uygulama şekli:

Sabahları öğünden önce oral olarak kullanılır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

TRIVERAM, kreatinin klirensi ≥ 60 mL/dk olan hastalarda kullanılabilir ve kreatinin klirensi < 60 mL/dak olan hastalar için uygun değildir. Bu hastalarda, bağımsız bileşenler ile ayrı ayrı doz titrasyonu önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Aktif karaciğer hastalığı bulunan hastalarda TRIVERAM kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2).

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar, böbrek fonksiyonuna göre TRIVERAM ile tedavi edilebilir.

Pediyatrik popülasyon:

TRIVERAM'ın çocuklar ve ergenlerdeki güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Herhangi bir veri bulunmamaktadır. Bu nedenle, çocuklar ve adolesanlarda kullanımı önerilmemektedir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddelere veya diğer ADE inhibitörlerinden herhangi birine veya dihidropiridin türevlerine veya statinlere veya bu beşeri tıbbi ürün için bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık;
- Aktif karaciğer hastalığı veya serum transaminaz düzeylerinde normal üst limitin (NÜL) 3 katını aşan açıklanamayan sürekli artışlar;
- Gebelik süresince, emzirme sırasında ve uygun kontrasepsiyon yöntemleri kullanmayan çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlarda (bkz. Bölüm 4.6);
- Hepatit C antiviralleri (glekaprevir / pibrentasvir) ile eşzamanlı kullanım (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5),
- Şiddetli hipotansiyon;
- Şok (kardiyojenik şok dahil);
- Sol ventrikül çıkış yolunda obstrüksiyon (örn. Hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati ve ileri derece aortik stenoz);
- Akut miyokart infarktüsü sonrası hemodinamik açıdan stabil olmayan kalp yetmezliği;
- Geçmişte ADE inhibitörü tedavisi ile ilişkili anjiyoödem (Quinke ödemi) öyküsü;
- Kalıtsal veya idiyopatik anjiyoödem;
- TRIVERAM'ın aliskiren içeren ilaçlar ile birlikte kullanımı diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR <60 mL/dk/1,73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).
- Sakubitril/valsartan ile birlikte kullanım (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5)
- 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).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Atorvastatin, perindopril ve amlodipin ile ilişkili özel uyarılar ve önlemler, TRIVERAM için geçerlidir.

Karaciğer etkileri:

TRIVERAM'ın atorvastatin içermesi nedeniyle karaciğer fonksiyon testleri düzenli olarak yapılmalıdır. Karaciğer disfonksiyonunu düşündüren belirti veya semptomların geliştiği hastalarda karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Transaminaz düzeylerinde yükselme olan hastalar, anormallik(ler) düzelene kadar takip edilmelidir. Transaminaz düzeylerinde normal üst limitin (NÜL) 3 katı üzerinde artışın sürmesi halinde, ayrı ayrı bileşenler kullanılarak atorvastatin dozunun azaltılması veya atorvastatinin sonlandırılması önerilir (bkz. Bölüm 4.8). TRIVERAM,

önemli miktarlarda alkol tüketen ve/veya karaciğer hastalığı öyküsü bulunan hastalarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

ADE inhibitörleri nadiren, kolestatik sarılık ile başlayan ve fulminan hepatik nekroz ile devam eden ve (bazen) ölümlü sonuçlanan bir sendrom ile ilişkilendirilmektedir. Bu sendromun mekanizması anlaşılmemiştir. TRIVERAM kullanan ve kendisinde sarılık gelişen veya karaciğer enzimlerinde belirgin artış görülen hastalarda TRIVERAM sonlandırılmalı ve uygun tıbbi tedavi uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda amlodipinin yarılanma ömrü uzundur ve EAA değerleri yüksektir; doz önerileri belirlenmemiştir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olup TRIVERAM ile tedavi uygulanan hastalarda dikkatli izlem yapılması gerekebilir.

Atorvastatin, perindopril ve amlodipinin etkisi dikkate alındığında, TRIVERAM aktif karaciğer hastalığı veya serum transaminaz düzeylerinde normal üst limitin 3 katını aşan açıklanamayan sürekli artışlar olan hastalarda kontrendikedir. TRIVERAM, karaciğer yetmezliği olan hastalarda ve önemli düzeyde alkol tüketen ve/veya karaciğer hastalığı öyküsü bulunan hastalarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır. Pozoloji değişikliği gerekmesi durumunda, titrasyon ayrı ayrı bileşenlerle yapılmalıdır.

İskelet kası etkileri:

Diğer HMG-CoA redüktaz inhibitörleri gibi atorvastatin de nadiren iskelet kasını etkileyebilir ve böbrek yetmezliğine yol açabilen kreatin kinaz (KK) düzeylerinde belirgin artış (NÜL'in 10 katından fazla artış), miyoglobini ve miyoglobüri ile karakterize potansiyelde yaşamı tehdit edici bir hastalık olan rabdomiyoliz ile ilerleyebilen miyalji, miyozit ve miyopatiye neden olabilir.

Kreatin kinaz ölçümü:

Kreatin kinaz (KK), yorucu egzersiz ardından veya KK için makul alternatif bir neden varlığında ölçülmemelidir çünkü bu durum değerini yorumlanmasını güçleştirir. KK düzeyleri başlangıçta belirgin şekilde yüksekse (NÜL'in >5 katı), bulguların doğrulanması için düzeyler 5 ila 7 gün içinde tekrar ölçülmelidir.

Tedavi öncesinde:

Atorvastatin rabdomiyoliz için predispozan faktörleri bulunan hastalarda dikkatli şekilde reçete edilmelidir. Aşağıdaki durumlarda, statin tedavisine başlanmadan önce KK düzeyleri ölçülmelidir:

- Böbrek yetmezliği
- Hipotiroidizm
- Daha önce bireysel veya ailesel kalıtsal kas bozuklukları öyküsü
- Daha önce statin veya fibrat kullanımına bağlı kas toksisitesi öyküsü
- Daha önce karaciğer hastalığı ve/veya ciddi miktarda alkol alımı öyküsü
- Yaşlılarda (70 yaş üzeri) özellikle rabdomiyoliz için predispozan faktörlerin varlığında böyle bir ölçümün gerekliliği düşünülmelidir.
- İlaç etkileşimleri (bkz. Bölüm 4.5) ve genetik alt popülasyonları içeren özel popülasyonlarda (bkz. Bölüm 5.2) artmış plazma KK düzeyleri görülebilir.

Bu gibi durumlarda, tedavinin olası fayda/risk değerlendirmesi yapılmalı ve klinik monitörizasyon önerilmelidir.

Eğer KK düzeyleri, alt değere göre (5 kat ve fazla) yüksekse, tedavi başlatılmamalıdır.

Tedavi sırasında:

- Hastalardan, özellikle kırıklık veya ateşle birlikte olması halinde, kas ağrılarını, krampları veya güçsüzlüğü bildirmeleri istenmelidir.
- Bu tip semptomlar hastanın TRIVERAM tedavisi sırasında oluşursa, KK düzeyleri ölçülmelidir. Bu düzeyler belirgin şekilde yüksek (NÜL'in >5 katı) bulunursa tedavi sonlandırılmalıdır.
- KK düzeylerinin $\leq 5 \times$ NÜL'e yükselmesi durumunda dahi, musküler semptomlar şiddetliyse ve günlük hayatta rahatsızlıklara neden oluyorsa tedavinin sonlandırılması düşünülmelidir.
- Semptomlar ortadan kalkarsa ve KK düzeyleri normale dönerse, en düşük dozda ve yakından izlem yapılarak, atorvastatinin yeniden başlatılması veya alternatif bir statinin uygulanması düşünülebilir.
- KK düzeylerinde klinik açıdan anlamlı artışlar ($>10 \times$ NÜL) oluşması veya rabdomiyoliz tanısı konulması veya şüphesi bulunması halinde, TRIVERAM derhal sonlandırılmalıdır.

Diğer beşeri tıbbi ürünlerle eş zamanlı tedavi:

Atorvastatin içermesi nedeniyle, TRIVERAM güçlü CYP3A4 inhibitörleri veya taşıyıcı proteinler (örn. Siklosporin, telitromisin, klaritromisin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, letermovir ve ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir dahil HIV proteaz inhibitörleri vb.) gibi atorvastatinin plazma konsantrasyonunu artırabilen belli tıbbi ürünlerle eş zamanlı uygulandığında rabdomiyoliz riski artar. Gemfibrozil ve diğer fibrik asit türevleri, hepatit C (HCV) tedavisi için antiviraller (boseprevir, telaprevir, elbasvir / grazoprevir), eritromisin, niasin ve ezetimib, telaprevir veya tipranavir/ritonavir kombinasyonunun eş zamanlı kullanımıyla da miyopati riski artabilir. Mümkünse, bu tıbbi ürünler yerine alternatif (etkileşim göstermeyen) tedaviler dikkate alınmalıdır.

TRIVERAM ile eşzamanlı sitomegalovirüs enfeksiyon profilaksisi için hepatit C antiviral ajanları elbasvir / grazoprevir veya letermovir alan hastalarda TRIVERAM'daki atorvastatin dozu 20 mg/gün'ü geçmemelidir.

Siklosporin ile birlikte uygulanan letermovir kullanan hastalarda TRIVERAM kullanımı önerilmemektedir.

Bazı statinler ile tedavi süresince ve sonrasında immün aracılı nekrotizan miyopati (İANM) vakaları seyrek olarak rapor edilmiştir. İANM klinik olarak, statin tedavisinin kesilmesine karşın devam eden yüksek serum kreatin kinaz düzeyleri ve inatçı proksimal kas güçsüzlüğü ile karakterizedir.

Bu tıbbi ürünlerin TRIVERAM ile eş zamanlı uygulanmasının gerekli olduğu durumlarda, eş zamanlı tedavinin yararı ve riski dikkatli şekilde değerlendirilmelidir. Hastalar atorvastatinin plazma konsantrasyonunu artıran tıbbi ürünler kullanıyorsa, atorvastatinin daha düşük maksimum dozu önerilir, bu nedenle ayrı ayrı bileşenlerle dozun düşürülerek titre edilmesi düşünülmelidir. Ayrıca, güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin kullanılması durumunda atorvastatinin düşük bir başlangıç dozu dikkate alınmalıdır ve hastalar için uygun klinik izlem yapılması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Atorvastatin içermesi nedeniyle, TRIVERAM fusidik asidin sistemik formülasyonları ile birlikte ya da fusidik asit tedavisinden sonra 7 gün boyunca kullanılmamalıdır. Sistemik fusidik asit kullanımının gerekli olduğu hastalarda, fusidik asit tedavisi süresince statin tedavisi durdurulmalıdır. Fusidik asit ve statini kombinasyon halinde alan hastalarda rabdomiyoliz (bazıları ölümcül) vakaları raporlanmıştır (bkz. Bölüm 4.5). Hastalar kas zayıflığı, ağrısı veya hassasiyeti yaşamaları durumunda acil olarak tıbbi yardım almaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir. Statin tedavisine son fusidik asit dozu alındıktan 7 gün sonra tekrar başlanabilir.

Uzatılmış fusidik asit kullanımı gereken ciddi enfeksiyon tedavisi gibi istisnai durumlarda, TRIVERAM ve fusidik asit eş zamanlı kullanım gereksinimi vaka bazında değerlendirme yapılarak ve yakın tıbbi gözetim altında değerlendirilmelidir.

İnterstisiyel akciğer hastalığı:

Bazı statinlerle, özellikle uzun dönem tedavide, istisnai interstisiyel akciğer hastalığı vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Dispne, kuru öksürük ve genel sağlıkta kötüleşme (yorgunluk, kilo kaybı ve ateş) şeklinde belirtiler görülebilir. Hastada interstisiyel akciğer hastalığı geliştiğinden şüphelenilmesi halinde TRIVERAM tedavisi sonlandırılmalıdır.

Diabetes Mellitus:

Bazı bulgular, sınıf olarak statinlerin kan glukozunu artırdığını ve ileride diyabet riski yüksek olan bazı hastalarda formal diyabet bakımının uygun olduğu bir düzeyde hiperglisemiye yol açabildiğini göstermektedir. Bununla birlikte bu risk, statinlerle vasküler riskte azalma sağlanmasıyla dengelenmektedir ve bu nedenle TRIVERAM tedavisinin sonlandırılması için bir neden değildir. Risk altındaki hastalar (açlık glukozu 5,6 ila 6,9 mmol/L, BMI >30 kg/m², trigliseridlerde artış, hipertansiyon), TRIVERAM tedavisi uygulanırken ulusal kılavuzlara göre hem klinik, hem de biyokimyasal açıdan izlenmelidir.

Oral antidiyabetik ajanlarla veya insülinle tedavi uygulanan diyabetik hastalarda, TRIVERAM gibi ADE inhibitörü içeren ilaçlarla tedavinin ilk ayında glisemik kontrol yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Kalp yetmezliği:

TRIVERAM, kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır. 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 alan grupta daha yüksek olmuştur (bkz. Bölüm 5.1). Amlodipin de dahil olmak üzere kalsiyum kanal blokörleri içeren ilaçlar, ileride kardiyovasküler olay ve mortalite riskini artırabileceğinden, konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

Hipotansiyon:

Perindopril gibi ADE inhibitörleri kan basıncında düşüğe neden olabilir. Semptomatik hipotansiyon, komplikasyon göstermeyen hipertansif hastalarda nadiren görülür ve daha çok diüretik tedavisi, diyete bağlı tuz kısıtlaması, diyaliz, ishal veya kusma gibi nedenlerle hacim kaybı olan veya renine bağlı şiddetli hipertansiyonu bulunan hastalarda görülmektedir (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8). Semptomatik kalp yetmezliği olan hastalarda, böbrek yetmezliğine bağlı olsun ya da olmasın, semptomatik hipotansiyon gözlenmiştir. Bu olayın yüksek dozda loop diüretikleri kullanımı, hiponatremi veya böbrek fonksiyon bozukluğu sebebiyle, daha şiddetli düzeylerde kalp yetmezliği olan hastalarda görülme ihtimali daha yüksektir. Semptomatik hipotansiyon görülme riski yüksek hastalarda tedavi başlangıcı ve doz ayarlaması yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8). Aynı önlemler kan basıncında aşırı düşüşün miyokard

infarktüsüne veya serebrovasküler olaya neden olabileceği iskemik kalp veya serebrovasküler hastalığı olan hastalar için de geçerlidir.

Hipotansiyon oluştuğu takdirde, hasta sırt üstü konumunda yatırılmalı ve gerekirse 9 mg/mL (%0,9) intravenöz sodyum klorür solüsyon infüzyonu yapılmalıdır. Geçici hipotansif yanıt, doz artırımını için bir kontrendikasyon teşkil etmez; doz artırımını genellikle hacim genişlemesinden sonra artan kan basıncını takiben zorlanmadan yapılabilir.

Kan basıncı normal veya düşük olup konjestif kalp yetmezliği bulunan bazı hastalarda perindopril ile sistemik kan basıncında ilave azalma oluşabilir. Bu beklenen bir etkidir ve genellikle tedavinin sonlandırılması için neden değildir. Hipotansiyonun semptomatik hale gelmesi durumunda, TRIVERAM dozunun azaltılması veya tedavinin sonlandırılması gerekebilir.

Aort ve mitral kapak stenozu :

Perindopril gibi ADE inhibitörleri içeren diğer ilaçlarla olduğu gibi TRIVERAM da mitral kapak stenozu olan veya ileri evre olmayan kayda değer aort stenozu bulunan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Sol ventrikül çıkışında ciddi obstrüksiyon bulunan hastalarda TRIVERAM kontrendikedir. (bkz. Bölüm 4.3)

Böbrek transplantasyonu:

Böbrek transplantasyonu uygulanmış hastalarda perindopril arjinin kullanımına ilişkin deneyim bulunmamaktadır.

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.

Böbrek fonksiyon bozukluğu:

TRIVERAM, kreatinin klirensi ≥ 60 mL/dak olan hastalarda kullanılabilir ve kreatinin klirensi < 60 mL/dak (orta ila şiddetli böbrek yetmezliği) olan hastalar için uygun değildir. Bu hastalarda, bileşenlerle ayrı ayrı doz titrasyonu önerilmektedir. Potasyum ve kreatinin açısından rutin izlem, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda normal tıbbi uygulamanın parçasıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Semptomatik kalp yetmezliği olan hastalarda, perindopril gibi ADE inhibitörleriyle tedaviye başlanması ardından hipotansiyon, böbrek fonksiyonunda ilave bozulmaya yol açabilir. Bu durumda, genellikle geri döndürülebilir olan akut böbrek yetmezliği bildirilmiştir.

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 tedavi sonlandırıldığında geri döndürülebilir olan artışlar görülmüştür. Bu durum özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda görülmektedir. Renovasküler hipertansiyon da varsa, ciddi hipotansiyon ve böbrek yetmezliği riski artmaktadır.

Daha önceden belirgin renal vasküler hastalığı olmayan bazı hipertansif hastalarda, özellikle perindoprilin bir diüretik ile birlikte kullanıldığı durumlarda, kan üresi ve serum kreatinin düzeyinde genellikle minör ve geçici artışlar görülmüştür. Bu durumun önceden böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda oluşması daha olasıdır. Diüretik ve/veya TRIVERAM dozunun azaltılması ve/veya tedavinin sonlandırılması gerekebilir.

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

Böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda kombinasyon TRIVERAM'ın etkisi test edilmemiştir. TRIVERAM dozları, ayrı olarak kullanılan bağımsız bileşenlere ilişkin doz tavsiyelerine uygun olmalıdır.

Hemodiyaliz hastaları:

Yüksek akım membranları ile diyaliz uygulanan ve eş zamanlı olarak bir ADE inhibitörüyle tedavi edilen hastalarda anafilaktoid reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu hastalarda, farklı tipte bir diyaliz membranı veya farklı bir antihipertansif ajan sınıfı kullanılması dikkate alınmalıdır.

Aşırı duyarlılık / Anjiyoödem:

Perindopril'in de aralarında bulunduğu ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda nadiren yüzde, ekstremitelerde, dudaklarda, muköz membranlarda, dilde, glottiste ve/veya larinkste anjiyoödem bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu durum tedavi süresince herhangi bir zamanda görülebilir. Bu tür vakalarda TRIVERAM tedavisi derhal sonlandırılmalı ve uygun izlem başlatılarak, oluşan semptomlar tamamen ortadan kalkana dek devam edilmelidir. Yalnızca yüz ve dudaklardaki ödem genellikle tedavisiz iyileşmektedir, ancak semptomları ortadan kaldırmak için antihistaminiklerin kullanılması yararlı olur.

Larenks ödemi ile birlikte görülen anjiyoödem ölümcül olabilir. Solunum yollarında tıkanmaya yol açabilen dil, glotis ve/veya larenks ödemi vakalarında, gecikmeden acil tedavi uygulanmalıdır. Bu tedaviler, adrenalin uygulaması ve/veya solunum yolunu açık tutmak olabilir. Semptomlar tamamen ve kalıcı olarak sona erene kadar hasta yakın tıbbi gözlem altında tutulmalıdır.

ADE inhibitörü tedavisi ile ilişkili olmayan anjiyoödem öyküsü bulunan hastalarda TRIVERAM kullanımı sırasında anjiyoödem oluşma riski yüksektir (bkz. Bölüm 4.3).

ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda intestinal anjiyoödem nadir olarak 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 BT tarama veya ultrasonu içeren prosedürler yoluyla veya cerrahide teşhis edilmiş ve ADE inhibitörü tedavisi kesildikten sonra semptomlar kaybolmuştur. TRIVERAM kullanan ve karın ağrısı şikayeti olan hastalarda intestinal anjiyoödem ayırıcı tanıya dahil edilmelidir.

Perindoprilin sakubitril/valsartan ile kombinasyonu anjiyoödem riskindeki artış nedeniyle kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Perindopril tedavisinin son doz alınımının üzerinden 36 saat geçene kadar sakubitril/valsartan tedavisine başlanılmamalıdır. Eğer sakubitril/valsartan tedavisi kesilirse, sakubitril/valsartan'ın son doz alınımının üzerinden 36 saat geçene kadar perindopril tedavisi başlatılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5). Diğer NEP inhibitörleri (örneğin rasekadotril) ve ADE inhibitörlerinin birlikte kullanılması anjiyoödem riskini artırabilir. (bkz. Bölüm 4.5). Bundan dolayı, perindopril kullanan hastalarda NEP inhibitörleriyle tedaviye başlanmadan önce dikkatli bir yarar-risk değerlendirmesi yapılması gerekmektedir.

mTOR inhibitörleri (örn. sirolimus, everolimus, temsirolimus) ile birlikte kullanım:

mTOR inhibitörleri (örn. sirolimus, everolimus, temsirolimus) ile birlikte tedavi edilen hastaların anjiyoödem geçirme riski artabilir (örn. solunum fonksiyon bozukluğu ile veya solunum fonksiyon bozukluğu olmaksızın havayollarının veya dilin şişmesi) (bkz. Bölüm 4.5).

Düşük yoğunlukta lipoprotein (LDL) aferezi sırasında anafilaktoid reaksiyonlar:

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

Desensitizasyon sırasında anafilaktoid reaksiyonlar:

Desensitizasyon tedavisi (örn. Himenoptera venom) sırasında TRIVERAM gibi ADE inhibitörü içeren ilaçlar kullanan hastalarda anafilaktoid reaksiyonlar gözlenmiştir. Aynı hastalarda ADE inhibitörü tedavisine geçici olarak ara verildiğinde reaksiyonlar engellenmiştir ancak aynı koşullar oluştuğunda reaksiyonlar tekrar ortaya çıkmıştır.

Nötropeni/Agranülositoz/Trombositopeni/Anemi:

ADE inhibitörü kullanan hastalarda nötropeni/agranülositoz, trombositopeni ve anemi bildirilmiştir. Böbrek fonksiyonları normal olan ve başka komplikasyon görülmeyen hastalarda nötropeni nadir görülür. Kollajen vasküler hastalığı bulunan, immünoşüpresan tedavi, allopürinol veya prokainamid tedavisi gören veya bu komplikasyon yaratan faktörlerin birlikte bulunduğu hastalarda, özellikle önceden böbrek yetmezliği olanlarda TRIVERAM çok dikkatli kullanılmalıdır. Bu hastaların bazılarında ciddi enfeksiyonlar oluşmuştur ve bazı vakalarda bu enfeksiyonlar yoğun antibiyotik tedavisine yanıt vermemiştir. Bu tür hastalara TRIVERAM verildiği takdirde beyaz kan hücrelerinin periyodik sayımı önerilmektedir ve hastalardan enfeksiyon belirtilerini (örn. Boğaz ağrısı, ateş) bildirmeleri istenmelidir.

İrk:

Siyah ırktaki hastalarda ADE inhibitörlerinin neden olduğu anjiyoödem oranı, siyah ırktan olmayan hastalara kıyasla daha yüksektir.

ADE inhibitörü perindopril içeren TRIVERAM, siyah olmayan hastalara göre siyah hastalarda kan basıncını düşürmede daha az etkili olabilir, bu durum siyah hipertansif popülasyonda düşük renin seviyelerinin prevalansının daha yüksek olmasından kaynaklanmaktadır.

Öksürük:

ADE inhibitörü kullanımı sırasında öksürük bildirilmiştir. Öksürük prodüktif değildir, inatçıdır ve tedavinin kesilmesinden sonra ortadan kalkmaktadır. ADE inhibitörünün neden olduğu öksürük, TRIVERAM tedavisi uygulanan hastalarda öksürüğün ayırıcı tanısının parçası olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

Cerrahi/Anestezi:

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

Hiperkalemi:

Perindoprilin de dahil olduğu ADE inhibitörleri ile tedavi edilen bazı hastalarda serum potasyum düzeyinde artış görülmüştür. Böbrek yetmezliği, kötüleşen böbrek fonksiyonları, yaş (>70 yaş), diabetes mellitus, özellikle dehidratasyon, akut kardiyak dekompanseasyon, metabolik asidoz gibi ilave durumlar ve potasyum tutucu diüretikler (örn. spironolakton, eplerenon, triamteren veya amilorid), potasyum takviyeleri veya potasyum içeren tuz ikamelerinin birlikte kullanımı veya serum potasyum düzeyini artıran diğer ilaçlar (örn. heparin, trimetoprim/sülfometoksazol olarak da bilinen kotrimoksazol) hiperkalemi gelişmesi açısından risk faktörleridir. Böbrek

fonksiyonları bozulmuş hastalar başta olmak üzere potasyum takviyeleri, potasyum tutucu diüretikler veya potasyum içeren tuz ikamelerinin kullanılması sonucu serum potasyum düzeyinde anlamlı artış görülebilir. Hiperkalemi ciddi, bazen ölümcül aritmilere yol açabilir. Eğer TRIVERAM ile yukarıda belirtilen ilaçların birlikte kullanımı gerekli görülürse, dikkatli kullanılmalı ve serum potasyum seviyesi düzenli olarak izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Lityum ile kombinasyon:

Lityum ile TRIVERAM gibi perindopril içeren ilaçların birlikte kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

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 bu ürünün kullanımı önerilmemektedir.

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu veya Lapp laktaz yetmezliği olan hastalarda TRIVERAM laktoz içermesi nedeniyle kullanılmamalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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 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).

TRIVERAM ve diğer ilaçlarla ilaç etkileşim çalışmaları yapılmamıştır ancak atorvastatin, perindopril ve amlodipin ile ayrı olarak çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmaların bulguları aşağıda sunulmaktadır.

Hiperkalemiyi indükleyen ilaçlar:

Bazı ilaçlar veya terapötik sınıflar, hiperkalemi oluşumunu artırabilir: aliskiren, potasyum tuzları, potasyum tutucu diüretikler, ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri, NSAID'ler, heparinler, siklosporin veya takrolimus gibi immünosupresan ajanlar, trimetoprim. Bu ilaçların kombinasyonu hiperkalemi riskini artırır.

KONTRENDİKE eş zamanlı kullanım (bkz Bölüm 4.3):

| Bileşen | Aşağıdaki ürünle bilinen etkileşimi | Diğer tıbbi ürünle etkileşimi |
|----------------|--|---|
| Perindopril | Aliskiren | Hiperkalemi riski, böbrek fonksiyonunda kötüleşme ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite artış nedeniyle TRİVERAM ve aliskirenin birlikte kullanımı diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR <60 mL/dk/1,73 m ²) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm ve 4.5 ve 5.1). |
| | Ekstrakorporeal tedaviler | Bazı yüksek akım diyaliz ya da hemofiltrasyon membranları (örn. Poliakrilonitril membranlar) ve dekstran sülfat ile düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) aferezi ile 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 ya da farklı sınıftan bir antihipertansif ajan kullanımı düşünülmelidir. |
| | Sakubitril/valsartan | Anjiyoödem riskinde artışa neden olabilen neprilisin ve ADE'nin birlikte inhibisyonu gibi 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). |
| Atorvastatin | Glekaprevir / pibrentasvir | TRİVERAM ile eşzamanlı tedavi, artmış miyopati riski nedeniyle kontrendikedir. |

ÖNERİLMİYEN eş zamanlı kullanım (bkz. Bölüm 4.4):

| Bileşen | Aşağıdaki tıbbi ürünle bilinen etkileşimi | Diğer tıbbi ürünle etkileşimi |
|--------------|---|---|
| Atorvastatin | Güçlü CYP3A4 inhibitörleri | Atorvastatin, sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) yoluyla metabolize edilir ve hepatik alım taşıyıcısı OATP1B1 gibi taşıyıcı proteinlerin substratıdır. CYP3A4 veya taşıyıcı proteinlerin inhibitörleri olan tıbbi ürünlerin eş zamanlı kullanımı atorvastatinin plazma konsantrasyonlarında ve miyopati riskinde artışa neden olabilir. Bu risk, atorvastatinin fibrik asit türevleri ve ezetimib gibi miyopatiye yol açma potansiyeline sahip diğer tıbbi ürünlerle eş zamanlı uygulanmasıyla da artabilir (bkz. Bölüm 4.4). Güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin atorvastatin konsantrasyonlarında belirgin artışa neden olduğu gösterilmiştir. Güçlü CYP3A4 inhibitörleri (örn. siklosporin, telitromisin, klaritromisin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol ve ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir dahil HIV proteaz inhibitörleri vb.) mümkünse TRIVERAM ile eş zamanlı uygulanmamalıdır. Bu tıbbi ürünlerin TRIVERAM ile eş zamanlı uygulanmasının kaçınılmaz olduğu durumlarda TRIVERAM'da bulunan atorvastatinin daha düşük dozları kullanılmalıdır ve hastaya uygun klinik izlem yapılması önerilir (bkz Tablo 1). |
| Perindopril | Aliskiren | Diyabetik veya böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalar dışındaki hastalarda TRIVERAM ve aliskiren ile eş zamanlı tedavi önerilmemektedir. |
| | ADE inhibitörü ve anjiyotensin reseptör blokörü ile eş zamanlı tedavi | Literatürde; belirlenmiş aterosklerotik hastalığı, kalp yetmezliği veya uç organ hasarıyla birlikte diyabeti olan hastalarda TRIVERAM'daki perindopril gibi bir ADE inhibitörü ve bir anjiyotensin reseptör blokörü ile eş zamanlı tedavinin, tek bir renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ajanı kullanımına kıyasla hipotansiyon, senkop, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonunda kötüleşme (akut böbrek yetmezliği dahil) sıklığında artışla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Dual 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 | Anjiyonötik ödem (anjiyoödem) gibi advers etkilerin artma riski |
| | Lityum | ADE inhibitörleri ile lityumun birlikte kullanımı sırasında serum lityum konsantrasyonlarında ve toksisitede geri döndürülebilir artışlar bildirilmiştir. TRIVERAM'ın lityum ile birlikte kullanılması önerilmemektedir ancak bu kombinasyonun kullanılması gerekli ise, serum lityum düzeyleri yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4). |

| Bileşen | Aşağıdaki tıbbi ürünle bilinen etkileşimi | Diğer tıbbi ürünle etkileşimi |
|----------------------------|---|---|
| | Kotrimoksazol (trimetoprim/sülfometoksazol) | Kotrimoksazol (trimetoprim/sülfometoksazol) ile birlikte kullanım durumunda hiperkalemi riski artabilir (bkz. Bölüm 4.4) |
| | Potasyum tutucu diüretikler (örn. triamteren, amilorid, eplerenon, spironolakton), potasyum tuzları | Bu ilaçların özellikle böbrek yetmezliği varlığında hiperkalemiye (potansiyel ölümcül) neden olduğu bilinmektedir (aditif hiperkalemik etkiler). TRIVERAM'ın bu ilaçlarla kombinasyonu önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4). Eş zamanlı kullanım gerekli ise, bu ilaçlar dikkatli şekilde kullanılmalı, serum potasyum ve kreatinin için sık izlem yapılmalıdır. |
| Amlodipin | Dantrolen (infüzyon) | Hayvanlarda verapamil ve intravenöz dantrolen kullanımı sonrasında hiperkalemi ile ilişkili ölümcül ventriküler fibrilasyon ve kardiyovasküler kolaps gözlenmiştir. Hiperkalemi riski nedeniyle, malign hipertermiye yatkın olan hastalarda ve malign hiperterminin tedavisinde TRIVERAM gibi kalsiyum kanal blokörleri içeren ilaçların eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. |
| Atorvastatin/ Amlodipin | Greyfurt veya greyfurt suyu | Atorvastatin ve yüksek miktarda greyfurt suyunun birlikte kullanılması önerilmemektedir (bkz Tablo 1). Bazı hastalarda kan basıncı düşürücü etkilerde artışa yol açacak şekilde biyoyararlanım artabileceğinden, amlodipin içeren TRIVERAM'ın greyfurt veya greyfurt suyu ile birlikte uygulanması önerilmemektedir |

Özel dikkat gerektiren eş zamanlı kullanım:

| Bileşen | Aşağıdaki tıbbi ürünle bilinen etkileşimi | Diğer tıbbi ürünle etkileşimi |
|----------------|--|---|
| Atorvastatin | Orta düzeyde CYP3A4 inhibitörleri | Orta düzeyde CYP3A4 inhibitörleri (örn. eritromisin, diltiazem, verapamil ve flukonazol), atorvastatinin plazma konsantrasyonlarını artırabilir (bkz. Tablo 1). Statinlerle kombinasyon halinde eritromisin kullanımı sırasında miyopati riskinde artış gözlenmiştir. Amiodaron veya verapamilin atorvastatin üzerindeki etkilerini değerlendiren etkileşim çalışması yapılmamıştır. Hem amiodaron, hem de verapamilin CYP3A4 aktivitesini inhibe ettiği bilinmektedir ve atorvastatin ile eş zamanlı uygulama atorvastatin maruziyetinde artışa neden olabilir. Bu nedenle, orta düzeyde CYP3A4 inhibitörleriyle eş zamanlı kullanılırken TRIVERAM'daki atorvastatin bileşeninin daha düşük maksimum dozda uygulanması düşünülmeli ve hastaya uygun klinik izlem yapılmalıdır. İnhibitöre başladıktan ve inhibitör dozu ayarlandıktan sonra uygun klinik izlem yapılması önerilmektedir. |
| | CYP3A4 indükleyicileri | Atorvastatinin sitokrom P450 3A4 indükleyicileri (örn. efavirenz, rifampisin, sarı kantaron) ile eş zamanlı uygulanması atorvastatinin plazma konsantrasyonlarında farklı düzeylerde azalmalara yol açabilir (bkz. Tablo 1). Rifampisin çift yönlü etkileşim mekanizması (sitokrom P450 3A indüksiyonu ve hepatosit alım taşıyıcısı OATP1B1 inhibisyonu) nedeniyle, rifampisin uygulanması ardından atorvastatinin geç uygulanması atorvastatin plazma konsantrasyonlarında belirgin azalmayla ilişkili olduğundan, TRIVERAM'ın rifampisin ile eş zamanlı uygulanması önerilmektedir. Bununla birlikte rifampisin hepatositlerdeki atorvastatin konsantrasyonları üzerindeki etkisi bilinmemektedir ve eş zamanlı uygulama gerekli ise, hastalar etkinlik açısından dikkatli şekilde izlenmelidir. |
| | Digoksin | Çoklu digoksin dozları ve 10 mg atorvastatin eş zamanlı uygulandığında, digoksinin kararlı durum konsantrasyonları hafif şekilde artar (bkz. Tablo 2). Digoksin kullanan hastalar uygun şekilde izlenmelidir. |

| Bileşen | Aşağıdaki tıbbi ürünle bilinen etkileşimi | Diğer tıbbi ürünle etkileşimi |
|-------------------------------------|--|--|
| Ezetimib | | Tek başına ezetimib kullanımı, rabdomiyoliz dahil kasla ilişkili olaylarla bağlantılıdır. Bu nedenle, ezetimib ve TRIVERAM'ın eş zamanlı kullanımında bu olayların riski artabilir. Bu hastalarda uygun klinik izlem yapılması önerilmektedir. |
| Fusidik asit | | Atorvastatin ve fusidik asit ile etkileşim çalışması yapılmamıştır. Diğer statinlerde olduğu gibi, atorvastatin ve fusidik asidin eş zamanlı verildiği pazarlama sonrası deneyimlerde rabdomiyoliz (bazıları ölümcül) dahil kasla ilişkili olaylar bildirilmiştir. Bu etkileşimin mekanizması bilinmemektedir. Eğer fusidik asit ile tedavi gerekiyorsa, fusidik asit tedavisi boyunca TRIVERAM tedavisi durdurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.4) |
| Gemfibrozil / fibrik asit türevleri | | Fibratların tek başına kullanımı bazı durumlarda rabdomiyoliz dahil kasla ilişkili olaylarla bağlantılıdır (bkz Tablo 1). Fibrik asit türevleri ve atorvastatinin eş zamanlı kullanımında bu olayların riski artabilir. Eş zamanlı uygulama gerekli ise, terapötik yanıtın elde edilmesi için TRIVERAM'daki en düşük atorvastatin dozu kullanılmalı ve hastalar uygun şekilde izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4). |
| Taşıyıcı protein inhibitörleri | | Taşıyıcı proteinlerin inhibitörleri (örn. Siklosporin, letermovir) atorvastatinin sistemik maruziyetini artırabilir (bkz. Tablo 1). Hepatik alım taşıyıcıları inhibisyonunun hepatositlerdeki atorvastatin konsantrasyonları üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Eş zamanlı uygulama gerekli ise, dozun azaltılması ve etkinlik açısından klinik izlem yapılması önerilmektedir. Siklosporin ile birlikte uygulanan letermovir kullanan hastalarda Triveram kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4). |

| Bileşen | Aşağıdaki tıbbi ürünle bilinen etkileşimi | Diğer tıbbi ürünle etkileşimi |
|----------------|---|---|
| | Varfarin | Kronik varfarin tedavisi alan hastalarda yapılan bir klinik çalışmada günde bir kez 80 mg atorvastatin ile varfarinin eş zamanlı uygulanması, doz uygulamasının ilk 4 gününde protrombin zamanında yaklaşık 1,7 saniyelik küçük bir azalmaya neden olmuş, bu azalma atorvastatin tedavisi uygulanan 15 gün içinde normale dönmüştür. Klinik anlamlı antikoagülan etkileşim vakaları çok nadiren bildirilse de, protrombin zamanında anlamlı değişimler olmadığından emin olmak için kumarin antikoagülan alan hastalarda TRIVERAM'a başlanmadan önce ve tedavi sırasında yeterli sıklıkta protrombin zamanı belirlenmelidir. Stabil bir protrombin zamanı belgelendikten sonra, protrombin zamanları kumarin antikoagülanlar alan hastalar için genellikle önerilen aralıklarda izlenebilir. TRIVERAM'daki atorvastatin bileşeninin dozu değiştirilirse veya sonlandırılırsa, aynı prosedür tekrarlanmalıdır. Atorvastatin tedavisi, antikoagülan kullanmayan hastalarda kanamayla veya protrombin zamanında değişimlerle ilişkili bulunmamıştır. |
| Perindopril | Antidiyabetik ajanlar (insülinler, oral hipoglisemik ajanlar) | Epidemiyolojik çalışmalar, ADE inhibitörlerinin ve antidiyabetik ilaçların (insülinler, oral hipoglisemik ajanlar) eş zamanlı uygulanmasının hipoglisemi riski eşliğinde kan glukozu düşürücü etkilerde artışa neden olabileceğini göstermiştir. Bu durumun kombine tedavinin ilk haftalarında ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda oluşma olasılığı daha yüksektir. Tedavinin ilk ayı boyunca glisemik kontrol yakından izlenmelidir. |
| | Baklofen | Antihipertansif etkide artış. Kan basıncı izlenmeli ve gerektiğinde antihipertansif dozaj ayarlanmalıdır. |

| Bileşen | Aşağıdaki tıbbi ürünle bilinen etkileşimi | Diğer tıbbi ürünle etkileşimi |
|----------------|--|--|
| | Non-steroidal anti-inflamatuar tıbbi ürünler (NSAID'ler) (≥ 3 g/gün aspirin dahil) | ADE inhibitörleri non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlarla (yani anti-inflamatuar doz rejimlerinde asetilsalisilik asit, COX 2 inhibitörleri ve seçici olmayan NSAID'ler) eş zamanlı uygulandığında antihipertansif etkide azalma oluşabilir. ADE inhibitörlerinin ve NSAID'lerin eş zamanlı kullanımı olası akut böbrek yetmezliği dahil böbrek fonksiyonunda kötüleşme riskinin artmasına ve özellikle önceden böbrek fonksiyonu yetersiz olan hastalarda serum potasyum artışına neden olabilir. TRIVERAM'ın NSAID'lerle kombinasyonu özellikle yaşlı bireylerde dikkatli şekilde uygulanmalıdır. Hastalarda yeterli hidrasyon uygulanmalı ve böbrek fonksiyonu, eş zamanlı tedaviye başladıktan sonra ve akabinde periyodik olarak izlenmelidir |
| | 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 inhibitörleri (örn. sirolimus, everolimus, temsirolimus) ile birlikte tedavi edilen hastaların anjiyoödem geçirme riski artabilir (bkz. Bölüm 4.4). |
| Amlodipin | CYP3A4 inhibitörleri | Güçlü veya orta dereceli CYP3A4 inhibitörleri (proteaz inhibitörleri, azole antifungaller, eritromisin veya klaritromisin gibi makrolidler, verapamil veya diltiazem) ile birlikte kullanımı amlodipin maruziyetinde anlamlı artışlara yol açabilir. Bu farmakokinetik (PK) varyasyonlarının klinik önemi ileri yaş hastalarda daha belirgin olabilir. Klinik takip ve doz ayarı gerekebilir. Klaritromisin ile birlikte amlodipin verilen hastalarda hipotansiyon riski artmaktadır. Amlodipinin klaritromisin ile birlikte kullanıldığı hastaların yakından izlenmesi önerilmektedir. |
| | CYP3A4 indükleyicileri | 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. |

Dikkat edilmesi gereken eş zamanlı kullanım:

| Bileşen | Aşağıdaki tıbbi ürünle bilinen etkileşimi | Diğer tıbbi ürünle etkileşimi |
|--------------|---|--|
| Atorvastatin | Kolşisin | Atorvastatin ve kolşisinle etkileşim çalışması yapılmamış olmasına rağmen atorvastatin ve kolşisin birlikte kullanıldığında miyopati vakaları rapor edilmiştir. Atrovastatin ve kolşisin birlikte reçetelendiğinde dikkatli olunmalıdır. |
| | Kolestipol | Atorvastatin ile eş zamanlı olarak kolestipol uygulandığında atorvastatin ve aktif metabolitlerinin plazma konsantrasyonları düşük (yaklaşık %25) olmuştur. Bununla birlikte, her tıbbi ürünün tek başına uygulanmasına kıyasla eş zamanlı atorvastatin ve kolestipol ile lipid etkileri daha yüksek olmuştur. |
| | Oral kontraseptifler | Atorvastatinin bir oral kontraseptif ile eş zamanlı uygulanması, noretindron ve etinil östradiol plazma konsantrasyonlarında artışlara neden olmuştur (bkz. Tablo 2). |
| Perindopril | Gliptinler (linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) | ADE inhibitörü ile eş zamanlı tedavi uygulanan hastalarda gliptine bağlı dipeptidil peptidaz IV (DPP-IV) aktivitesindeki azalma nedeniyle anjiyoödem riskinde artış görülebilir. |
| | Sempatomimetikler | Sempatomimetikler ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkilerini azaltabilir. |
| | Trisiklik antidepresanlar Antipsikotikler/Anestetikler | Belli anestetik tıbbi ürünlerin, trisiklik antidepresanların ve antipsikotiklerin ADE inhibitörleriyle eş zamanlı kullanımı kan basıncında daha fazla azalmaya neden olabilir (bkz. Bölüm 4.4). |
| | Altın | Enjektabl altın (sodyum aurotiomalat) ve perindoprili içeren eş zamanlı ADE inhibitörü tedavisi uygulanan hastalarda nadiren nitritoid reaksiyonlar (yüzde kızarma, bulantı, kusma ve hipotansiyon semptomlarını içerir) bildirilmiştir. |
| Amlodipin | Digoksin, atorvastatin veya varfarin . | Amlodipin, klinik etkileşim çalışmalarında atorvastatin, digoksin veya varfarinin farmakokinetik özelliklerini etkilememiştir. |
| | 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. |

| Bileşen | Aşağıdaki tıbbi ürünle bilinen etkileşimi | Diğer tıbbi ürünle etkileşimi |
|----------------------------|---|---|
| | 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. |
| Perindopril / Amlodipin | Antihipertansif ajanlar ve vazodilatörler | Bu ajanların birlikte kullanılması TRİVERAM'ın hipotansif etkilerini artırabilir. Nitrogliserin ve diğer nitratlar veya diğer vazodilatörler ile eş zamanlı kullanım, kan basıncında ayrıca azalmaya neden olabilir. |

Tablo 1: Birlikte kullanılan ilaçların atorvastatinin farmakokinetiği üzerindeki etkileri

| Birlikte uygulanan tıbbi ürün ve doz rejimi | Atorvastatin | | |
|---|-------------------------------|------------------|--|
| | Doz | EAA'da değişim & | Klinik tavsiyeler [#] |
| Tipranavir 500 mg günde iki defa /Ritonavir 200 mg günde iki defa, 8 gün (14. günden 21. güne) | 1.gün 40 mg, 20.gün 10 mg | ↑ 9,4 kat | Atorvastatin ile birlikte kullanımın gerekli olduğu durumlarda atorvastatinin günlük dozu 10 mg'ı aşmamalıdır. Bu hastaların yakından izlenmesi önerilmektedir. |
| Teloprevir 750 mg, 8 saatte bir, 10 gün | Günde bir defa 20 mg | ↑ 7,9 kat | |
| Siklosporin 5,2 mg/kg/gün, sabit doz | 10 mg, günde bir defa, 28 gün | ↑ 8,7 kat | |
| Lopinavir 400 mg günde iki defa/ Ritonavir 100 mg günde iki defa, 14 gün | 20 mg, günde bir defa, 4 gün | ↑ 5,9 kat | Atorvastatin ile birlikte kullanımın gerekli olduğu durumlarda atorvastatinin daha düşük idame dozları tavsiye edilmektedir. |
| Klaritromisin 500 mg günde iki defa, 9 gün | 80 mg, günde bir defa, 8 gün | ↑ 4,4 kat | Atorvastatinin günlük dozunun 20 mg'ı aştığı durumlarda hastaların yakından izlenmesi önerilmektedir. |
| Sakinavir 400 mg günde iki defa/ Ritonavir 300 mg günde iki defa (5. günden 7. güne kadar) 8. günde günde iki defa 400 mg'a artırılmış), 4-18. Günlerde, atorvastatin dozundan 30 dk. sonra | 40 mg, günde bir defa, 4 gün | ↑ 3,9 kat | Atorvastatin ile birlikte kullanımın gerekli olduğu durumlarda atorvastatinin daha düşük idame dozları tavsiye edilmektedir. Atorvastatinin günlük dozunun 40 mg'ı aştığı durumlarda hastaların yakından izlenmesi önerilmektedir. |
| Darunavir 300 mg günde iki defa/ Ritonavir 100 mg günde iki defa, 9 gün | 10 mg, bir defa, 4 gün | ↑ 3,3 kat | |
| Itrakonazol 200 mg günde bir defa, 4 gün | 40 mg, tek doz | ↑ 3,3 kat | |
| Fosamprenavir 700 mg günde iki defa/ Ritonavir 100 mg günde iki defa, 14 gün | 10 mg, günde bir defa, 4 gün | ↑ 2,5 kat | |
| Fosamprenavir 1400 mg günde iki defa, 14 gün | 10 mg, günde bir defa, 4 gün | ↑ 2,3 kat | |

| Birlikte uygulanan tıbbi ürün ve doz rejimi | Atorvastatin | | |
|---|--------------------------------|-------------------------------|---|
| | Doz | EAA'da değişim & | Klinik tavsiyeler # |
| Letermovir 480 mg günde bir defa, 10 gün | 20 mg, tek doz | ↑ 3,29 kat | Letermovir içeren ürünlerle birlikte kullanımı sırasında atorvastatin dozu günlük 20 mg dozu aşmamalıdır. |
| Nelfinavir 1250 mg günde iki defa, 14 gün | 10 mg, günde bir defa, 28 gün | ↑ 1,7 kat [^] | Özel bir tavsiye bulunmamaktadır. |
| Greyfurt suyu, 240 mL günde bir defa* | 40 mg, tek doz | ↑ 37% | Atorvastatinin yüksek miktarda greyfurt suyu ile birlikte alınması önerilmemektedir. |
| Diltiazem 240 mg günde bir defa, 28 gün | 40 mg, tek doz | ↑ 51% [^] | Başlangıçta ya da diltiazemin doz ayarlamasını takiben, hastaların uygun klinik takibi önerilmektedir. |
| Eritromisin 500 mg günde dört defa, 7 gün | 10 mg, tek doz | ↑ 33% [^] | Daha düşük maksimum doz ve hastaların klinik takibi önerilmektedir. |
| Amlodipin 10 mg, günde bir defa | 80 mg, tek doz | ↑ 18% | Özel bir tavsiye bulunmamaktadır. |
| Simetidin 300 mg günde dört defa, 2 hafta | 10 mg, günde bir defa, 4 hafta | ↓ %1'den daha az [^] | Özel bir tavsiye bulunmamaktadır. |
| Kolestipol 10 g günde iki sefer, 24 hafta | 40 mg günde bir defa, 8 hafta | 0,74** | Özel bir tavsiye bulunmamaktadır. |
| Magnezyum ve alüminyum hidroksit antasit süspansiyonu, 30 mL günde dört defa, 2 hafta | 10 mg, günde bir defa, 4 hafta | ↓ 35% [^] | Özel bir tavsiye bulunmamaktadır. |
| Efavirenz 600 mg günde bir defa, 14 gün | 10 mg, 3 gün | ↓ 41% | Özel bir tavsiye bulunmamaktadır. |
| Rifampisin 600 mg günde bir defa, 7 gün (birlikte kullanım) | 40 mg tek doz | ↑ 30% | Birlikte kullanımdan kaçınılamadığı durumlarda, atorvastatin ve rifampisin klinik takip ile birlikte eş zamanlı uygulanması tavsiye edilir. |
| Rifampisin 600 mg günde bir defa, 5 gün (ayrı ayrı dozlar) | 40 mg tek doz | ↓ 80% | |
| Gemfibrozil 600 mg günde iki defa, 7 gün | 40 mg tek doz | ↑ 35% | Daha düşük başlangıç dozları ve hastaların klinik takibi önerilir. |
| Fenofibrat 160 mg günde bir defa, 7 gün | 40 mg tek doz | ↑ 3% | Daha düşük başlangıç dozları ve hastaların klinik takibi önerilir. |

| Birlikte uygulanan tıbbi ürün ve doz rejimi | Atorvastatin | | |
|---|-----------------------------|------------------|---|
| | Doz | EAA'da değişim & | Klinik tavsiyeler # |
| Boseprevir 800 mg günde 3 defa , 7 gün | 40 mg tek doz | ↑ 2,3 kat | Daha düşük başlangıç dozları ve hastaların klinik takibi önerilir. Boseprevir ile birlikte kullanım süresince atorvastatinin günlük dozu 20 mg'ı aşmamalıdır. |
| Glekaprevir 400 mg günde bir defa / Pibrentasvir 120 mg günde bir defa, 7 gün | 10 mg günde bir defa, 7 gün | ↑ 8,3 kat | Glekaprevir veya pibrentasvir içeren ürünlerle birlikte kullanım kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). |
| Elbasvir 50 mg günde bir defa / Grazoprevir 200 mg günde bir defa, 13 gün | 10 mg tek doz | ↑ 1,95 kat | Elbasvir veya grazoprevir içeren ürünlerle birlikte kullanımı sırasında atorvastatin dozu günlük 20 mg dozu aşmamalıdır. |

Artışlar “↑” işareti ile, azalışlar “↓” işareti ile gösterilmiştir.

& X kat olarak sunulmuş veriler birlikte kullanım ve atorvastatinin tek başına kullanımı (Örn: 1-kat = değişim yoktur) arasındaki basit oranı temsil etmektedir. Yüzde (%) değişim olarak sunulmuş veriler atorvastatinin tek başına kullanımına kıyasla yüzdesel değişikliği temsil etmektedir (Örn: % 0 = Değişim yoktur)

#. Klinik önemi için Bölüm 4.4 ve 4.5'e bakınız

* CYP3A4'ü inhibe eden bir ya da daha fazla bileşen ve CYP3A4 tarafından metabolize edilen tıbbi ürünün plazma konsantrasyonlarında artış. 240 mL greyfurt suyu alımı da ortohidroksi metaboliti için EAA'da % 20,4'lük bir azalma ile sonuçlanır. Yüksek miktarda greyfurt suyu (5 gün boyunca günde 1,2 L'den fazla) atorvastatinin EEA'sını 2,5 kat ve aktif HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin (atorvastatin ve metabolitleri) EAA'sını 1,3 kat artırmıştır.

^ Toplam atorvastatin eşdeğer aktivitesi

Tablo 2: Atorvastatinin birlikte kullanılan tıbbi ürünlerin farmakokinetiği üzerindeki etkisi

| Atorvastatin doz rejimi | Birlikte uygulanan tıbbi ürün | | |
|-------------------------------|--|------------------|--|
| | Tıbbi ürün/Doz (mg) | EAA'da değişim & | Klinik tavsiye |
| 80 mg, günde bir defa, 10 gün | Digoksin, 0,25 mg, günde bir defa, 20 gün | ↑ 15% | Digoksin kullanan hastalar uygun şekilde izlenmelidir. |
| 40 mg, günde bir defa, 22 gün | Oral kontraseptif günde bir defa, 2 ay - Norethindron, 1 mg - Ethinil estradiol, 35 µg | ↑ 28% ↑ 19% | Özel bir tavsiye bulunmamaktadır. |
| 80 mg, günde bir defa, 15 gün | *Fenazon, 600 mg, tek doz | ↑ 3% | Özel bir tavsiye bulunmamaktadır. |
| 10 mg, tek doz | Tipranavir 500 mg, günde iki defa /ritonavir 200 mg günde iki defa, 7 gün | Değişim yok | Özel bir tavsiye bulunmamaktadır. |

| Atorvastatin doz rejimi | Birlikte uygulanan tıbbi ürün | | |
|------------------------------|--|------------------|-----------------------------------|
| | Tıbbi ürün/Doz (mg) | EAA'da değişim & | Klinik tavsiye |
| 10 mg, günde bir defa, 4 gün | Fosamprenavir 1400 mg, günde iki defa, 14 gün | ↓ 27% | Özel bir tavsiye bulunmamaktadır. |
| 10 mg, günde bir defa, 4 gün | Fosamprenavir 700 mg günde iki defa /ritonavir 100 mg günde iki defa, 14 gün | Değişim yok | Özel bir tavsiye bulunmamaktadır. |

Artışlar “↑” işareti ile, azalışlar “↓” işareti ile gösterilmiştir.

& Yüzde (%) değişiklik olarak sunulmuş veriler atorvastatinin tek başına kullanımına kıyasla yüzdesel farkı temsil etmektedir. (Örn. % 0 = değişiklik yoktur)

* Atorvastatin ve fenazonun çoklu dozlarda birlikte kullanımı, fenazonun klirensinde küçük ya da tespit edilemeyen bir etki göstermiştir.

Miyopati/Rabdomiyoliz riski ile ilgili ilaç etkileşimleri

| Proteaz İnhibitörleri ile etkileşim | Reçeteleme önerisi |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Tipranavir + ritonavir • Telaprevir | Atorvastatin kullanımından kaçınılmalıdır |
| <ul style="list-style-type: none"> • Lopinavir + ritonavir | Atorvastatin dikkatli kullanılmalı, mümkün olan en düşük doz tercih edilmelidir. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Darunavir + ritonavir • Fosamprenavir • Fosamprenavir + ritonavir • Sakinavir + ritonavir | Atorvastatin günlük kullanımı 20 mg'ı geçmemelidir. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Nelfinavir | Atorvastatin günlük kullanımı 40 mg'ı geçmemelidir. |

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Veri yoktur.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

TRIVERAM gebelik ve laktasyon sırasında kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar TRIVERAM tedavisi sırasında uygun kontrasepsiyon yöntemleri kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Gebelik Dönemi

Atorvastatin:

Gebe kadınlarda güvenlilik belirlenmemiştir. Gebe kadınlarda atorvastatin ile kontrollü klinik çalışma yapılmamıştır. HMG-CoA redüktaz inhibitörlerine intrauterin maruziyet ardından nadiren konjenital anomaliler bildirilmiştir. Hayvan çalışmaları üreme açısından toksisite göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Atorvastatin ile anneye uygulanan tedavi, kolesterol biyosentezinin prekürsörü olan mevalonatin fetüsteki düzeylerini azaltabilir. Ateroskleroz kronik bir prosestir ve genellikle gebelik sırasında lipid düşürücü tıbbi ürünlerin sonlandırılması, primer hiperkolesterolemi ile ilişkili uzun dönem risk üzerinde çok az etki gösterir.

Bu nedenlerle gebe, gebelik planlayan veya gebe olduğunu düşünen kadınlarda atorvastatin kullanılmamalıdır. Atorvastatin tedavisi gebelik süresince veya gebelik olmadığı doğrulanana kadar kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.3).

Perindopril:

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

Gebeliğin ilk trimesterinde ADE inhibitörlerine maruz kalmanın teratojenite riskine ilişkin epidemiyolojik kanıtlar kesin değildir; bununla birlikte riskteki ufak artış göz ardı edilemez. Gebe kalmayı planlayan hastalar, gebelikte kullanım için güvenlilik profili belirlenmiş alternatif anti-hipertansif tedavilere geçmelidir. Gebelik doğrulandığında, ADE inhibitörleriyle tedavi derhal sonlandırılmalıdır ve uygunsuzsa, alternatif tedavi başlatılmalıdır.

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterleri sırasında ADE inhibitörüne maruz kalmanın insanlarda fetotoksositeye (böbrek fonksiyonlarında azalma, oligohidramniyoz, kafatası kemiklerinin oluşmasında gecikme) ve neonatal toksisiteye (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) yol açtığı bilinmektedir (bkz. Bölüm 5.3). Gebeliğin ikinci trimesterinden itibaren ADE inhibitörlerine maruz kalınmışsa, ultrason ile böbrek fonksiyonlarının ve kafatasının kontrol edilmesi önerilmektedir. Anneleri ADE inhibitörleri kullanan bebekler hipotansiyon açısından yakından takip edilmelidir (ayrıca bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Amlodipin:

İnsanlarda gebelik sırasında amlodipinin güvenliliği belirlenmemiştir. Hayvan çalışmalarında yüksek dozlarda üreme toksisitesi gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Laktasyon Dönemi

Atorvastatin:

Atorvastatin veya metabolitlerinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Sıçanlarda, atorvastatin ve metabolitlerinin plazma konsantrasyonları sütteki konsantrasyonlara benzerdir (bkz. Bölüm 5.3). Ciddi advers reaksiyon potansiyeli nedeniyle, atorvastatin kullanan kadınlar bebeklerini emzirmemelidir. Atorvastatin, emzirme sırasında kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Perindopril:

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 edilmelidir.

Amlodipin:

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 etme/etmeme veya amlodipin tedavisine devam etme/etmeme ile ilgili karar; emzirmenin çocuğa yararı ve amlodipin tedavisinin anneye faydası göz önünde bulundurularak verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Atorvastatin:

Hayvan çalışmalarında atorvastatin, erkek veya dişi fertilitesi üzerinde etki göstermemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Perindopril:

Üreme performansı veya fertilite üzerinde etki belirlenmemiştir.

Amlodipin:

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 fertilitesi üzerinde advers etkiler belirlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TRIVERAM'ın araç ve makine kullanma kapasitesi üzerindeki etkilerine ilişkin çalışma yapılmamıştır.

Atorvastatin:

Araç ve makine kullanma kapasitesi üzerinde göz ardı edilebilir etkiye sahiptir.

Perindopril:

Araç ve makine kullanma kapasitesi üzerinde doğrudan etki göstermez ancak bazı hastalarda özellikle tedavi başlangıcında veya diğer antihipertansif ilaçlarla kombinasyon sırasında, düşük kan basıncıyla ilişkili ayrı reaksiyonlar oluşabilir.

Amlodipin:

Araç ve makine kullanma kapasitesi üzerinde minör veya orta düzeyde etki gösterebilir. Amlodipin kullanan hastalarda baş dönmesi, baş ağrısı, yorgunluk veya bulantı oluşması durumunda, tepki verme becerisi bozulabilir.

Sonuç olarak

TRIVERAM kullanan hastalarda araç veya makine kullanma kapasitesi bozulabilir. Özellikle tedavi başlangıcında dikkatli olunması önerilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Atorvastatin, perindopril ve amlodipinin ayrı ayrı kullanılması ile en yaygın bildirilen advers reaksiyonlar şöyledir: nazofarenjit, hipersensitivite, hiperglisemi, baş ağrısı, faringolarengeal ağrı, burun kanaması, kabızlık, flatulans, dispepsi, bulantı, ishal, tuvalet alışkanlıklarının değişmesi, miyalji, artralji, ekstremitte ağrısı, kas spazmları, eklemlerde şişme, bileklerde şişme, sırt ağrısı, karaciğer fonksiyon testinde anormallik, kan kreatin kinaz artışı, somnolans, baş dönmesi, palpasyonlar, kızarma, karın ağrısı, ödem, yorgunluk, parestezi, görme bozukluğu, diplopi, tinnitus, vertigo, hipotansiyon, öksürük, dispne, kusma, tat duyusunun kaybı, döküntü, pruritus, asteni.

Atorvastatin, perindopril ve amlodipinin ayrı ayrı veya birlikte kullanılması ile aşağıdaki istenmeyen etkiler gözlenmiş ve bu etkiler vücut sistemine ve aşağıdaki sıklıklara göre MedDRA sınıflandırması ile sıralanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/100$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

| MedDRA Sistem Organ Sınıfı | İstenmeyen etkiler | Sıklık | | |
|--|---|----------------|-----------------|----------------|
| | | Atorvastatin | Perindopril | Amlodipin |
| Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar | Nazofarenjit | Yaygın | - | - |
| | Rinit | - | Çok seyrek | Yaygın olmayan |
| Kan ve lenf sistemi hastalıkları | Trombositopeni | Seyrek | Çok seyrek | Çok seyrek |
| | Lökopeni/nötropeni | - | Çok seyrek | Çok seyrek |
| | Eozinofili | - | Yaygın olmayan* | - |
| | Agranülositoz veya pansitopeni | - | Çok seyrek | - |
| | Konjenital G-6PDH eksikliği olan hastalarda hemolitik anemi | - | Çok seyrek | - |
| Bağışıklık sistemi hastalıkları | Hipersensitivite | Yaygın | - | Çok seyrek |
| | Anafilaksi | Çok seyrek | - | - |
| Metabolizma ve beslenme hastalıkları | Hiperglisemi | Yaygın | - | Çok seyrek |
| | Hipoglisemi | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan* | - |
| | Hiponatremi | - | Yaygın olmayan* | - |
| | İlacın sonlandırılması ile geri döndürülebilir hiperkalemi (bkz. Bölüm 4.4) | - | Yaygın olmayan* | - |
| | Anoreksi | Yaygın olmayan | - | - |
| Psikiyatrik hastalıklar | İnsomnia | Yaygın olmayan | - | Yaygın olmayan |
| | Duygudurum değişiklikleri (anksiyete dahil) | - | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan |
| | Uyku bozukluğu | - | Yaygın olmayan | - |
| | Depresyon | - | - | Yaygın olmayan |
| | Kabuslar | Yaygın olmayan | - | - |
| Sinir sistemi hastalıkları | Konfüzyon durumu | - | Çok seyrek | Seyrek |
| | Somnolans | - | Yaygın olmayan* | Yaygın |
| | Baş dönmesi | Yaygın olmayan | Yaygın | Yaygın |
| | Baş ağrısı | Yaygın | Yaygın | Yaygın |
| | Tremor | - | - | Yaygın olmayan |
| | Tat duyusunun bozulması | Yaygın olmayan | Yaygın | Yaygın olmayan |
| | Senkop | - | Yaygın olmayan* | Yaygın olmayan |
| | Hipoestezi | Yaygın olmayan | - | Yaygın olmayan |
| | Parestezi | Yaygın olmayan | Yaygın | Yaygın olmayan |
| | Hipertoni | - | - | Çok seyrek |
| | Periferik nöropati | Seyrek | - | Çok seyrek |
| | Yüksek risk grubu hastalarda muhtemelen aşırı hipotansiyona bağlı inme (bkz. Bölüm 4.4) | - | Çok seyrek | - |
| Amnezi | Yaygın olmayan | - | - | |
| Ekstrapiramidal bozukluk (ekstrapiramidal sendrom) | - | - | Bilinmiyor | |

| | | | | |
|--|--|----------------|-----------------|----------------|
| Göz hastalıkları | Görsel bozukluklar | Seyrek | Yaygın | Yaygın |
| | Diplopi | - | - | Yaygın |
| | Bulanık görme | Yaygın olmayan | - | - |
| Kulak ve iç kulak hastalıkları | Tinnitus | Yaygın olmayan | Yaygın | Yaygın olmayan |
| | Vertigo | - | Yaygın | - |
| | İşitme kaybı | Çok seyrek | - | - |
| Kardiyak hastalıklar | Yüksek riskli hastalarda aşırı hipotansiyona bağlı sekonder miyokart infarktüsü (bkz. Bölüm 4.4) | - | Çok seyrek | Çok seyrek |
| | Angina pectoris (bkz. Bölüm 4.4) | - | Çok seyrek | - |
| | Aritmi (bradikardi, ventriküler taşikardi ve atriyal fibrilasyon dahil) | - | Çok seyrek | Yaygın olmayan |
| | Taşikardi | - | Yaygın olmayan* | - |
| | Palpitasyonlar | - | Yaygın olmayan* | Yaygın |
| Vasküler hastalıklar | Hipotansiyon (ve hipotansiyonla ilişkili etkiler) | - | Yaygın | Yaygın olmayan |
| | Vaskülit | - | Yaygın olmayan* | Çok seyrek |
| | Kızarma | - | - | Yaygın |
| | Raynaud fenomeni | - | Bilinmiyor | - |
| Solunum, torasik ve mediastinal hastalıklar | Farengolaringeal ağrı | Yaygın | - | - |
| | Burun kanaması | Yaygın | - | - |
| | Öksürük | - | Yaygın | Yaygın olmayan |
| | Dispne | - | Yaygın | Yaygın |
| | Bronkospazm | - | Yaygın olmayan | - |
| | Eozinofilik pnömoni | - | Çok seyrek | - |
| Gastrointestinal hastalıklar | Bulantı | Yaygın | Yaygın | Yaygın |
| | Kusma | Yaygın olmayan | Yaygın | Yaygın olmayan |
| | Üst ve alt karın ağrısı | Yaygın olmayan | Yaygın | Yaygın |
| | Dispepsi | Yaygın | Yaygın | Yaygın |
| | İshal | Yaygın | Yaygın | Yaygın |
| | Kabızlık | Yaygın | Yaygın | Yaygın |
| | Ağızda kuruluk | - | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan |
| | Pankreatit | Yaygın olmayan | Çok seyrek | Çok seyrek |
| | Gastrit | - | - | Çok seyrek |
| | Dişeti hiperplazisi | - | - | Çok seyrek |
| | Tuvalet alışkanlıklarında değişiklik | - | - | Yaygın |
| | Geğirme | Yaygın olmayan | - | - |
| | Flatulans | Yaygın | - | - |
| Hepato-bilier hastalıklar | Sitolitik veya kolestatik hepatit (bkz. Bölüm 4.4) | Yaygın olmayan | Çok seyrek | Çok seyrek |
| | Sarılık | - | - | Çok seyrek |
| | Kolestaz | Seyrek | - | - |
| | Karaciğer yetmezliği | Çok seyrek | - | - |
| Deri ve deri altı doku hastalıkları | Döküntü | Yaygın olmayan | Yaygın | Yaygın olmayan |
| | Pruritus | Yaygın olmayan | Yaygın | Yaygın olmayan |
| | Ürtiker | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan |
| | Purpura | - | - | Yaygın olmayan |
| | Deride renk değişimi | - | - | Yaygın olmayan |
| | Hiperhidroz | - | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan |
| | Ekzantem | - | - | Yaygın olmayan |
| | Alopesi | Yaygın olmayan | - | Yaygın olmayan |
| Anjiyoödem (bkz. Bölüm 4.4) | Seyrek | Yaygın olmayan | Çok seyrek | |

| | | | | |
|--|--|--------------------|-----------------|----------------|
| | Eksfoliyatif dermatit | - | - | Çok seyrek |
| | Pemfigoid | - | Yaygın olmayan* | - |
| | Psöriyazisin kötüleşmesi | - | Seyrek* | - |
| | Stevens-Johnson sendromu | Seyrek | - | Çok seyrek |
| | Işığa duyarlılık reaksiyonları | - | Yaygın olmayan* | Çok seyrek |
| | Toksik epidermal nekroliz | Seyrek | - | Bilinmiyor |
| | Eritema multiforma | Seyrek | Çok seyrek | Çok seyrek |
| Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları | Eklemlerde şişme | Yaygın | - | - |
| | Bileklerde şişme | - | - | Yaygın |
| | Ekstremitte ağrısı | Yaygın | - | - |
| | Artralji | Yaygın | Yaygın olmayan* | Yaygın olmayan |
| | Kas spazmları | Yaygın | Yaygın | Yaygın |
| | Miyalji | Yaygın | Yaygın olmayan* | Yaygın olmayan |
| | Sırt ağrısı | Yaygın | - | Yaygın olmayan |
| | Boyun ağrısı | Yaygın olmayan | - | - |
| | Kas yorgunluğu | Yaygın olmayan | - | - |
| | Miyopati | Seyrek | - | - |
| | Miyozit | Seyrek | - | - |
| | Rabdomiyoliz | Seyrek | - | - |
| | Kas rüptürü | Seyrek | - | - |
| | Bazı durumlarda rüptür ile komplike tendinopati | Seyrek | - | - |
| | Lupus benzeri sendrom | Çok seyrek | - | - |
| | İmmün aracılı nekrotizan miyopati (bkz. Bölüm 4.4) | Bilinmiyor | - | - |
| | Böbrek ve idrar yolu hastalıkları | Miksiyon bozukluğu | - | - |
| Noktüri | | - | - | Yaygın olmayan |
| Pollaküri | | - | - | Yaygın olmayan |
| Böbrek yetmezliği | | - | Yaygın olmayan | - |
| Akut böbrek yetmezliği | | - | Çok seyrek | - |
| Üreme sistemi ve meme hastalıkları | Eretil disfonksiyon | - | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan |
| | Jinekomasti | Çok seyrek | - | Yaygın olmayan |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar | Asteni | Yaygın olmayan | Yaygın | Yaygın |
| | Yorgunluk | Yaygın olmayan | - | Yaygın |
| | Ödem | - | - | Çok yaygın |
| | Göğüs ağrısı | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan* | Yaygın olmayan |
| | Ağrı | - | - | Yaygın olmayan |
| | Kırıklık | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan* | Yaygın olmayan |
| | Periferik ödem | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan* | - |
| | Pireksi | Yaygın olmayan | Yaygın olmayan* | - |
| Araştırmalar | Kan üre artışı | - | Yaygın olmayan* | - |
| | Kan kreatinin artışı | - | Yaygın olmayan* | - |
| | Karaciğer enzimlerinde artış | - | Seyrek | Çok seyrek** |
| | Kan bilirubin artışı | - | Seyrek | - |
| | Kilo artışı | Yaygın olmayan | - | Yaygın olmayan |
| | İdrarda pozitif beyaz kan hücreleri | Yaygın olmayan | - | - |
| | Kilo kaybı | - | - | Yaygın olmayan |
| | Anormal karaciğer fonksiyon testi | Yaygın | - | - |
| | Kan kreatin kinaz artışı | Yaygın | - | - |
| | Hemoglobin artışı ve hematokrit azalışı | - | Çok seyrek | - |
| Yaralanma ve zehirlenme | Düşme | - | Yaygın olmayan* | - |

*Sıklık, spontane bildirimlerden saptanan advers olaylar için klinik çalışmalardan hesaplanmıştır

**Çoğunlukla kolestazis ile uyumludur

Diğer HMG-CoA redüktaz inhibitörleriyle olduğu gibi, atorvastatin alan hastalarda serum transaminaz düzeylerinde artış bildirilmiştir. Bu değişimler genellikle hafif ve geçici olmuş, tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir. Atorvastatin kullanan hastaların %0,8'inde, serum transaminazlarında klinik açıdan önemli (normal üst limitin >3 katı) yükselmeler meydana gelmiştir. Bu yükselmeler tüm hastalarda dozla ilişkili ve geri döndürülebilir olmuştur.

Atorvastatin kullanan hastaların %2,5'inde, klinik çalışmalardaki diğer HMG-CoA redüktaz inhibitörlerine benzer şekilde, serum kreatin kinaz (KK) düzeylerinde normal üst limitin >3 katı artışlar görülmüştür. Atorvastatin ile tedavi edilen hastaların %0,4'ünde normal üst limitin 10 katı üzerinde düzeyler görülmüştür (bkz. Bölüm 4.4).

Bazı statinlerle aşağıdaki advers olaylar bildirilmiştir:

- Cinsel disfonksiyon
- Depresyon
- Özellikle uzun dönem tedavide istisnai interstisiyel akciğer hastalığı vakaları (bkz. Bölüm 4.4)
- Diabetes mellitus: Sıklık, risk faktörlerinin bulunup bulunmamasına bağlıdır (açlık kan glukozu $\geq 5,6$ mmol/L, BMI >30 kg/m², yüksek trigliserid düzeyleri, hipertansiyon öyküsü).

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.

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 (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

İnsanlarda TRIVERAM ile doz aşımı konusunda bilgi bulunmamaktadır.

Atorvastatin:

Atorvastatinin doz aşımına yönelik spesifik tedavi bulunmamaktadır. Doz aşımı meydana gelmesi durumunda, hasta semptomatik olarak tedavi edilmeli ve gerektiği şekilde destekleyici tedbirler uygulanmalıdır. Karaciğer fonksiyon testleri yapılmalı ve serum KKdüzeyleri izlenmelidir. Atorvastatinin plazma proteinlerine yaygın şekilde bağlanması nedeniyle, hemodiyaliz atorvastatin klirensini anlamlı ölçüde artırması beklenmemektedir.

Perindopril:

ADE inhibitörlerinin doz aşımı ile ilişkili semptomlar; hipotansiyon, dolaşıma bağlı şok, elektrolit bozuklukları, böbrek yetmezliği, hiperventilasyon, taşikardi, palpasyonlar, bradikardi, baş dönmesi, anksiyete ve öksürüktür.

Doz aşımında tavsiye edilen tedavi normal 9 mg/mL sodyum klorür (%0.9) solüsyonun intravenöz infüzyonudur. Hipotansiyon meydana gelmesi durumunda, hastanın şok pozisyonuna getirilmesi gerekir. 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. Yaşamsal bulgular, serum elektrolitleri ve kreatinin konsantrasyonları sürekli izlenmelidir.

Amlodipin:

İnsanlarda, kasıtlı doz aşımına ilişkin deneyimler kısıtlıdır.

Mevcut veriler, yüksek doz aşımının aşırı periferik vazodilatasyona ve muhtemel refleks taşikardiye yol açabildiğini göstermektedir. Şok dahil, ölümcül sonuçlanan belirgin ve muhtemelen uzun süreli sistemik hipotansiyon bildirilmiştir.

Amlodipin doz 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. Kullanılması açısından hiçbir kontrendikasyon bulunmadığı takdirde vasküler tonusu ve kan basıncını iyileştirmede, 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.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Lipit düzenleyici ajanlar, HMG CoA redüktaz inhibitörleri, diğer kombinasyonlar

ATC kodu: C10BX11

Etki mekanizması:

Atorvastatin:

Atorvastatin, 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A'nın kolesterol dahil sterollerin prekürsörü olan mevalonata dönüştürülmesinden sorumlu hız sınırlandırıcı enzim HMG-CoA redüktazın selektif, kompetitif bir inhibitörüdür. Karaciğerdeki trigliseridler ve kolesterol, çok düşük yoğunluklu lipoproteinlere (VLDL) katılır ve periferik dokulara iletilmek üzere plazmaya serbest bırakılır. Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), VLDL'den meydana gelir ve başlıca, LDL'ye yüksek afinite gösteren reseptör (LDL reseptörü) yoluyla katabolize edilir.

Perindopril:

Perindopril, anjiyotensin I'i anjiyotensin II'ye dönüştüren enzimin (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim ADE) bir inhibitörüdür. Dönüştürücü enzim, diğer adıyla kinaz, anjiyotensin I'in vazokonstriktör bir madde olan anjiyotensin II'ye dönüşmesini sağladığı gibi vazodilatör bradikininin yıkılarak inaktif heptapeptide dönüşmesine neden olan bir ekzopeptidazdır. ADE inhibisyonu sonucunda plazmadaki anjiyotensin II azalır ve bu da plazma renin aktivitesinde artışa (renin salınımının negatif "feedback" inhibisyonu yoluyla) ve aldosteron salgılanmasında azalmaya neden olur. ADE inhibisyonu aynı zamanda dolaşım ve lokal kallikrein-kinin sistemlerinin aktivitelerinde de (ve dolayısıyla prostagladin sistemin aktivitesinde) artışa sebep olur. Bu mekanizmanın ADE inhibitörlerinin kan basıncı düşürme etkisine katkısı olma olasılığı vardır ve bazı yan etkilerinden de kısmen sorumludur (örneğin öksürük).

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

Amlodipin:

Amlodipin dihidropiridin grubundan bir kalsiyum iyon akım inhibitörüdür (yavaş kanal blokörü veya kalsiyum iyon antagonisti) ve kalsiyum iyonlarının kardiyak ve vasküler düz kaslara transmembran akımını engeller.

Farmakodinamik etkiler:

Atorvastatin:

Atorvastatin, HMG-CoA redüktazı ve sonuç olarak karaciğerdeki kolesterol biyosentezini inhibe ederek plazma kolesterol ve lipoprotein serum konsantrasyonlarını azaltır ve LDL alımını ve katabolizmasını artırmak üzere hücre yüzeyindeki hepatik LDL reseptörlerinin sayısını artırır. Atorvastatin, LDL üretimini ve LDL partiküllerinin sayısını azaltır. Atorvastatin, LDL reseptör aktivitesinde belirgin ve sürekli artışın yanında, dolaşımdaki LDL partiküllerinin kalitesinde yararlı bir değişim sağlar. Atorvastatin, genellikle lipid düşürücü tıbbi ürünlere yanıt vermeyen bir popülasyon olan ailesel homozigot hiperkolesterolemi hastalarında LDL-C'nin azaltılmasında etkilidir.

Perindopril:

Hipertansiyon:

Perindopril hafif, orta ya da şiddetli, her derecede hipertansiyonda etkilidir. Yatar pozisyonda ve ayakta sistolik ve diyastolik kan basınçlarında azalma gözlenmektedir.

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

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) genelde değişmezken, renal kan akışı artar.

Kalp yetmezliği:

Perindopril, ön yük ve ard yükte azalma yoluyla kalbin işini azaltır.

Amlodipin:

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

1) Amlodipin periferik arteriyolları genişletir ve böylece, kalbin çalışmasına karşı oluşan toplam periferik direnci (ard yükü) azaltır. Kalp atım hızı aynı kaldığından, kalpteki bu yük boşalımı miyokardiyal enerji tüketimini ve oksijen ihtiyacını azaltır.

2) Amlodipinin etki mekanizması ayrıca, ana koroner arterlerin ve koroner arteriyolların normal ve iskemik bölgelerde genişlemesini kapsar. Bu genişleme koroner arter spazmı (Prinzmetal veya varyant angina) olan hastalarda miyokardiyal oksijen dağıtımını artırır.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

TRIVERAM, morbidite ve mortalite açısından incelenmemiştir.

Atorvastatin:

Bir doz yanıt çalışmasında atorvastatinin toplam-C (%30-%46), LDL-C (%41-%61), apolipoprotein B (%34-%50) ve trigliserid (%14-%33) konsantrasyonlarını azalttığı gösterilirken, HDL-C ve apolipoprotein A1'de farklı düzeylerde artışlara neden olduğu görülmüştür. Bu bulgular ailesel heterozigot hiperkolesterolemi, ailesel olmayan hiperkolesterolemi tipleri ve insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus hastaları dahil mikst hiperlipidemi bulunan hastalarda tutarlıdır.

Total-C, LDL-C ve apolipoprotein B düzeylerindeki azalmaların kardiyovasküler olaylar ve kardiyovasküler mortalite riskini azalttığı kanıtlanmıştır.

Ailesel homozigot hiperkolesterolemi

Farklı sürelerde isteğe bağlı uzantı fazı bulunan çok merkezli 8 haftalık açık etiketli bir insani amaçlı ilaca erken erişim çalışmasında 335 hasta yer almış ve 89'u ailesel homozigot hiperkolesterolemi hastası olarak belirlenmiştir. Bu 89 hastada, LDL-C'deki ortalama azalma yüzdesi yaklaşık %20 olmuştur. Atorvastatin, 80 mg/güne kadar dozlarda uygulanmıştır.

Kardiyovasküler hastalığın önlenmesi

ASCOT (Anglo-İskandinav Kardiyak Sonuç Çalışması), 2x2 faktöriyel tasarıma sahip uluslararası randomize bir çalışmadır. ASCOT'un amacı; ölümcül olan ve olmayan koroner olaylar açısından plaseboya kıyasla 19.257 hastada iki antihipertansif tedavi rejiminin etkilerini (Kan Basıncı Düşürme Kolu – ASCOT-BPLA) ve 10.305 hastada 10 mg atorvastatin eklenmesinin etkilerini (Lipid Düşürme Kolu – ASCOT-LLA) karşılaştırmaktır.

Atorvastatinin ölümcül olan ve olmayan koroner olaylar üzerindeki bu etkileri, miyokart infarktüsüne veya angina tedavisine ilişkin öyküsü bulunmayan ve TC düzeyleri $\leq 6,5$ mmol/L (251 mg/dL) olan 40-79 yaşındaki hipertansif hastalarda değerlendirilmiştir. Tüm hastalarda önceden belirlenmiş kardiyovasküler risk faktörlerinden en az 3'ü mevcuttur: erkek cinsiyet, ≥ 55 yaş, sigara kullanımı, diyabet, birinci dereceden akrabada CHD öyküsü, TC:HDL C > 6 , periferik vasküler hastalık, sol ventrikül hipertrofisi, önceden serebrovasküler olay, spesifik EKG anormalliği, proteinüri/albuminüri.

Hastalara amlodipin veya atenolol ile antihipertansif tedavi uygulanmıştır. Kan basıncı kontrolü hedefini (diyabetik olmayan hastalarda $< 140/90$ mmHg, diyabet olan hastalarda $< 130/80$ mmHg) elde etmek amacıyla amlodipin grubuna perindopril ve atenolol grubuna bendroflumetiazid eklenebilmiştir.

Hastalara antihipertansif tedavi (amlodipin veya atenolol temelli rejim) ve günde 10 mg atorvastatin (n=5.168) veya plasebo (n=5.137) uygulanmıştır.

Atorvastatin ve amlodipin kombinasyonu, ölümcül koroner olaylar ve ölümcül olmayan miyokart infarktüsü primer sonlanım noktasında plasebo + amlodipin koluna göre %53 (%95 GA [0,31; 0,69], p $< 0,0001$) ve atorvastatin + atenolol koluna göre %39 (%95 GA [0,08; 0,59], p $< 0,016$) anlamlı azalma göstermiştir.

ASCOT-LLA'dan eş zamanlı olarak atorvastatin, perindopril ve amlodipin uygulanan, post-hoc analizde tanımlanmış bir hasta alt grubunda (n=1.814) atorvastatin, atenolol ve bendroflumetiazide (n=1.978) kıyasla ölümcül koroner olaylarda ve ölümcül olmayan miyokart infarktüsünde %38 azalma (%95 GA [0,36; 1,08]) olmuştur. Ayrıca toplam kardiyovasküler olaylar ve girişimler için %24 anlamlı azalma (%95 GA [0,59; 0,97]), toplam koroner olaylar için %31 azalma (%95 GA [0,48; 1,00]) ve ölümcül olan ve olmayan inme için %50 (%95 GA [0,29; 0,86]), ölümcül olmayan miyokart infarktüsü, ölümcül koroner olaylar ve koroner revaskülarizasyon girişimleri birleşimi için %39 (%95 GA [0,38; 0,97]) ve kardiyovasküler mortalite, miyokart infarktüsü ve inme birleşimi için %42 (%95 GA [0,40; 0,85]) anlamlı azalma belirlenmiştir.

Perindopril:

Hipertansiyon:

Tek bir dozuygulamadan sonra antihipertansif etki, 4 ve 6. saatler arasında maksimumdur ve en az 24 saat boyunca devam eder; geçiş etkisi pik etkilerin yaklaşık %87-%100'ü kadardır.

Kan basıncında azalma çok hızlı meydana gelir. Tedaviye yanıt veren hastalarda, kan basıncı bir ay içinde normale döner ve taşiflaksi ortaya çıkmaksızın devam eder.

Tedavinin kesilmesinin herhangi bir rebound etkisi oluşumuna neden olmaz.

Perindopril sol ventrikül hipertrofisini azaltır.

İnsanlarda perindoprilin vazodilatör özellikler gösterdiği kanıtlanmıştır. Geniş arter esnekliğini artırır ve küçük arterlerin media:lümen oranını düşürür.

Bir tiazid diüretik ile ilave tedavi aditif tipte sinerji sağlar. Bir ADE inhibitörü ile bir tiazidin kombinasyonu ise diüretik tedavinin neden olduğu hipokalemi riskini azaltır.

Koroner arter hastalığı olan hastalar:

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

18 yaş üstü 12.218 hasta 8 mg perindopril tert-bütülamın (10 mg perindopril arjinine eşdeğer) (n=6.110) veya plaseboya (n=6.108) randomize edilmiştir.

Çalışma popülasyonunda, kalp yetmezliğine ilişkin klinik belirti bulguları olmaksızın koroner arter hastalığı kanıtı mevcuttur. Tüm hastaların %90'ı geçmişte miyokart infarktüsü ve/veya koroner revaskülarizasyon geçirmiştir. Hastaların çoğuna trombosit inhibitörleri, lipid düşürücü ilaçlar ve beta-blokörleri içeren konvansiyonel tedaviye ek olarak çalışma ilacı verilmiştir.

Temel etkililik kriterleri; kardiyovasküler mortalite, ölümcül olmayan miyokart infarktüsü ve/veya başarılı resüsitasyon uygulanmış kardiyak arrestin bir birleşimi olmuştur. Günde bir kez 8 mg perindopril tert-bütülamın (10 mg perindopril arjinine eşdeğer) ile tedavi sonucunda primer sonlanım noktasında %1,9 anlamlı mutlak azalma görülmüştür (%20 rölatif risk azalması, %95 GA [9,4; 28,6] – p<0,001).

Miyokart infarktüsü ve/veya revaskülarizasyon öyküsü bulunan hastalarda primer sonlanım noktasında plaseboya oranla %22,4 RRR'ye karşılık gelen %2,2 mutlak azalma gözlenmiştir (%95 GA [12,0; 31,6] – p<0,001).

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 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 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.

Amlodipin:

Hipertansiyonlu hastalarda günde tek doz uygulaması, 24 saatlik aralık boyunca hem yatar pozisyonda, hem de ayakta kan basıncında klinik olarak anlamlı azalmalar sağlar.. Etkinin yavaş başlaması nedeniyle; akut hipotansiyon, amlodipin kullanımına bağlı değildir.

Anjinası olan hastalarda günde bir kez amlodipin uygulaması toplam egzersiz süresini, angina başlangıcına kadar geçen süreyi ve 1 mm ST segment depresyonuna kadar geçen süreyi artırır ve hem angina krizi sıklığını, hem de gliseril trinitrat tablet kullanımını azaltır.

Amlodipin herhangi bir advers metabolik etkiyle veya plazma lipidlerinde değişimlerle ilişkili bulunmamıştır ve astım, diyabet ve gut olan hastalarda kullanıma uygundur.

Koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda kullanım

Amlodipinin koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda klinik olayları önlemedeki etkinliği 1.997 hastayı içeren bağımsız, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü Tromboz Olgularının Sınırlandırılmasında Amlodipin ve Enalaprilin Karşılaştırılması (CAMELOT) çalışmasında değerlendirilmiştir. İki yıl boyunca statinler, beta-blokörler, diüretikler ve aspirin ile standart tedaviye 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 aşağıdaki tabloda sunulmaktadır. Bulgular, amlodipin tedavisinin KAH olan hastalarda angina için daha az hastaneye yatışla ve revaskülarizasyon girişimleriyle ilişkili olduğunu göstermektedir.

CAMELOT için önemli klinik sonuçların insidansı

| <u>Sonuçlar</u> | <u>Kardiyovasküler olay oranları, Sayı (%)</u> | | | <u>Amlodipin vs plasebo</u> | |
|--|--|----------------|------------------|-----------------------------|-----------------|
| | <u>Amlodipin</u> | <u>Plasebo</u> | <u>Enalapril</u> | <u>Tehlike Oranı</u> | <u>P Değeri</u> |
| <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 |
| CHF 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 periferik vasküler hastalık | 5 (0,8) | 2 (0,3) | 8 (1,2) | 2,6 (0,50-13,4) | 0,24 |

Kısaltmalar: CHF=konjestif kalp yetmezliği; GA=güven aralığı; MI=miyokart infarktüsü; 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 açıdan kötüleşmeye neden olmadığını göstermiştir.

Diğoksin, diüretik ve ADE inhibitörleri alan NYHA Sınıf III-IV kalp yetmezliğı 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 düşündüren veya gösteren objektif bulgular olmaksızın, NYHA III ve IV kalp yetmezliğı 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 bildirimlerinde artış ile ilişkilendirilmiştir.

Kalp krizini önlemek için tedavi (ALLHAT)

Kalp Krizini Önlemek için Antihipertansif ve Lipid Düşürücü Tedavi Çalışması (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 2,5-10 mg/gün amlodipin (kalsiyum kanal blokörü) veya 10-40 mg/gün lisinopril (ADE inhibitörü) karşılık tiazid-diüretik tedavisi, 12,5-25 mg/gün klortalidon.

55 yaş veya üzeri toplam 33.357 hipertansif hasta randomize edilmiş ve ortalama 4,9 yıl boyunca takip edilmiştir. Hastalar en az bir ek CHD risk faktörüne sahiptir: geçirilmiş miyokart infarktüsü veya inme (çalışmaya katılmadan >6 ay önce) veya belgelenmiş diğ er aterosklerotik CVD (toplamda %51,5), tip 2 diyabet (%36,1), HDL-C <35 mg/dL (%11,6), elektrokardiyogram veya ekokardiyografi ile belirlenen sol ventrikül hipertrofisi (%20,9), halen sigara kullanıyor olmak (%21,9).

Primer sonlanım noktası, ölümcül olan veya olmayan miyokart infarktüsü birleşimidir. Amlodipin ve klortalidon temelli tedaviler arasında primer sonlanım noktalarında anlamlı bir fark olmamıştır: RR 0,98 %95 GA (0,90-1,07), p=0,65. Sekonder sonlanım noktaları arasında kalp yetmezliğı insidansı (birleşik kombine kardiyovasküler sonlanım noktasının bileşeni) klortalidon grubuna kıyasla amlodipin grubunda anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (%10,2'ye karşı %7,7, RR 1,38, %95 GA [1,25-1,52] p<0,001). Bununla birlikte, amlodipin temelli tedavi ile klortalidon temelli tedavi arasında tüm nedenlere bağı mortalite açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (RR 0,96 %95 GA [0,89-1,02], p=0,20).

Pediyatrik popülasyon

Çocuklarda TRIVERAM kullanımı ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Avrupa İlaç Ajansı, iskemik koroner arter hastalıkları, hipertansiyon ve yüksek kolesterolün tedavisinde tüm pediyatrik popülasyon alt grupları için ürüne spesifik muafiyet vermiştir (pediyatrik kullanım ile ilgili bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Sağlıklı bireylerde yapılan bir ilaç-ilaç etkileşim çalışmasında 40 mg atorvastatin, 10 mg perindopril arjinin ve 10 mg amlodipin eş zamanlı uygulaması, atorvastatin EAA değerinde klinik anlamlı olmayan %23'lük bir artışa neden olmuştur. Perindoprilin maksimum konsantrasyonu yaklaşık %19 artmıştır, ancak aktif metabolit perindoprilatın farmakokinetik özellikleri etkilenmemiştir. Amlodipin emiliminin hızı ve boyutu, tek başına veya perindopril ile eş zamanlı uygulandığında anlamlı bir fark göstermemiştir.

Atorvastatin :

Emilim

Atorvastatin, oral uygulamadan sonra hızla emilir; maksimum plazma konsantrasyonları (Cmaks) 1 ila 2 saat içinde elde edilir. Emilimin miktarı, atorvastatin dozuna orantılı olarak artar. Oral uygulamadan sonra atorvastatin film kaplı tabletler oral çözeltiye kıyasla %95 ila %99 biyoyararlanım gösterir. Atorvastatinin mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %12'dir ve HMG-CoA redüktaz inhibitör aktivitesinin sistemik yararlanımı yaklaşık %30'dur. Düşük sistemik yararlanım, gastrointestinal mukozadaki presistemik klirens ve/veya hepatik ilk geçiş metabolizmasına bağlanmaktadır.

Dağılım

Atorvastatinin ortalama dağılım hacmi yaklaşık 381 L'dir. Atorvastatin plazma proteinlerine \geq %98 oranında bağlanır.

Biyotransformasyon

Atorvastatin sitokrom P450 3A4 yoluyla orto ve parahidroksile türevlere ve çeşitli beta-oksidadasyon ürünlerine metabolize edilir. Diğer yollardan ayrı olarak bu ürünler glukuronidasyon yoluyla ilaveten metabolize edilir. In vitro, HMG-CoA redüktazın orto ve parahidroksile metabolitler yoluyla inhibisyonu atorvastatin ile elde edilen inhibisyona eşdeğerdir. HMG-CoA redüktaz inhibisyonuna ilişkin aktivitenin yaklaşık %70'i aktif metabolit kaynaklıdır.

Eliminasyon

Atorvastatin, hepatik ve/veya ekstrahepatik metabolizma ardından başlıca safrada elimine edilir. Bununla birlikte, atorvastatin önemli ölçüde yeniden enterohepatik dolaşıma girmemektedir. İnsanlarda atorvastatinin ortalama plazma eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 14 saattir. HMG-CoA redüktaz için inhibitör aktivitenin yarılanma ömrü, aktif metabolitlerin etkisine bağlı olarak yaklaşık 20 ila 30 saattir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum

Atorvastatin, EAA'a göre doğrusal, Cmax'göre doğrusal olmayan farmakokinetiğe sahiptir.

Özel popülasyonlar

Geriyatrik popülasyon: Atorvastatin ve aktif metabolitlerinin plazma konsantrasyonları, genç bireylere kıyasla sağlıklı yaşlı bireylerde daha yüksek olurken, lipid etkileri genç hasta popülasyonlarında görülene benzerdir.

Cinsiyet: Atorvastatin ve aktif metabolitlerinin konsantrasyonları, erkeklere kıyasla kadınlarda farklılık gösterir (Kadınlarda: Cmaks için yaklaşık %20 daha yüksek ve EAA için yaklaşık %10 daha düşük). Bu farklılıklar klinik açıdan anlamlı değildir ve erkekler ile kadınlar arasında lipid etkileri açısından klinik açıdan anlamlı farklılıklara yol açmaz.

Böbrek yetmezliği: Böbrek hastalığı, atorvastatin ve aktif metabolitlerinin plazma konsantrasyonları veya lipid etkileri üzerinde etki göstermez.

Karaciğer yetmezliği: Atorvastatin ve aktif metabolitlerinin plazma konsantrasyonları, kronik alkolik karaciğer hastalığı (Child-Pugh B) olan hastalarda belirgin düzeyde yüksektir (Cmaks için yaklaşık 16 kat ve EAA için yaklaşık 11 kat).

SLCO1B1 polimorfizmi: Atorvastatin dahil tüm HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin karaciğerde alımı OATP1B1 taşıyıcısını kapsar. SLCO1B1 polimorfizmi olan hastalarda, rabdomiyoliz

riskinde artışa yol açabilecek şekilde atorvastatine maruziyet artışı açısından bir risk söz konusudur (bkz. Bölüm 4.4). OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) kodlayan gendeki polimorfizm, bu genotip varyantı bulunmayan bireylere (c.521TT) kıyasla atorvastatin maruziyetinde 2,4 kat artışla ilişkilidir. Bu hastalarda ayrıca atorvastatinin karaciğer alımında genetik bozukluk görülebilir. Etkinlik açısından olası sonuçlar bilinmemektedir.

Perindopril:

Emilim

Oral uygulama sonrası perindoprilin emilimi hızlıdır ve pik konsantrasyon 1 saat içinde elde edilir.

Dağılım

Serbest perindoprilatın dağılım hacmi yaklaşık 0,2 L/kg'dir. Perindoprilatın plazma proteinlerine, özellikle anjiyotensin dönüştürücü enzime bağlanma oranı %20'dir, ancak konsantrasyona bağımlıdır.

Biyotransformasyon

Perindopril bir ön ilaçtır. Uygulanan perindopril dozunun %27'si kan akımına aktif metabolit perindoprilat olarak ulaşır. Aktif perindoprilata ek olarak perindopril hepsi inaktif olan 5 metabolit daha oluşturur. Perindoprilatın pik plazma konsantrasyonuna 3-4 saat içinde ulaşılır. Gıda tüketimi perindoprilat oluşumunu, böylece biyoyararlanımı azalttığından, perindopril arjinin günlük tek doz olarak sabahları öğünden önce oral yolla alınmalıdır.

Eliminasyon

Perindoprilat idrarla atılır ve bağlı olmayan fraksiyonun terminal yarılanma ömrü yaklaşık 17 saattir ve 4 gün içinde kararlı duruma ulaşılır. Perindoprilin plazma yarılanma ömrü 1 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Perindopril dozu ile plazma maruziyeti arasında lineer bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

Özel popülasyonlar

Geriyatrik popülasyon: Yaşlı bireylerde ve ayrıca böbrek ve kalp yetmezliği olan hastalarda perindoprilatın eliminasyonu azalmaktadır.

Böbrek yetmezliği olan hastalar: Böbrek yetmezliğinin (kreatinin klirensi) derecesine bağlı olarak böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması yapılmalıdır.

Perindoprilatın diyalizle klirensi 70 mL/dakikadır.

Sirozlu hastalarda: Siroz olan hastalarda perindopril kinetiği değişmiştir: ana molekülün karaciğer klirensi yarı yarıya azalır. Bununla birlikte, oluşan perindoprilat miktarı değişmez ve bu nedenle doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Amlodipin:

Emilim

Terapötik dozlarda oral uygulama ardından amlodipin iyi emilir ve kandaki pik düzeylere doz uygulanmasının ardından 6 ile 12 saat arasında ulaşır. Mutlak biyoyararlanım %64 ile %80 arasında tahmin edilmektedir. Amlodipinin biyoyararlanımı gıda ile birlikte alımdan etkilenmez.

Dağılım

Dağılım hacmi yaklaşık 21 L/kg'dır. In vitro çalışmalar da dolaşımdaki amlodipinin plazma proteinlerine bağlanma oranının yaklaşık %97,5 olduğu gösterilmiştir.

Biyotransformasyon ve eliminasyon

Terminal plazma eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 35-50 saattir ve günlük tek doz ile tutarlıdır.

Amlodipin büyük ölçüde karaciğerde inaktif metabolitlere metabolize edilir ve ana bileşiğin %10'u ve metabolitlerin %60'ı idrar ile atılır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum

Amlodipinin farmakokinetiği doğrusaldır ve yaşlılarda değişmez.

Özel popülasyonlar

Karaciğer yetmezliği olan hastalar: Karaciğer yetmezliği olan hastalarda amlodipin uygulaması konusunda klinik veriler çok kısıtlıdır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda, amlodipin klirensindeki azalmaya bağlı olarak yarılanma ömrü uzar ve EAA'da yaklaşık %40-60 artışa neden olur.

Geriyatrik popülasyon: Amlodipin pik plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi yaşlılarda ve daha genç hastalarda benzerdir. Amlodipin klirensi, yaşlı hastalarda EAA ve eliminasyon yarılanma ömrünü artıracak şekilde düşmektedir. Konjestif kalp yetmezliği bulunan hastalarda EAA ve eliminasyon yarılanma ömründeki artışlar, incelenen yaş grubu hastalarda beklendiği gibi olmuştur.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

TRIVERAM ile klinik öncesi çalışma yapılmamıştır.

Atorvastatin:

Üreme toksisitesi ve fertilité üzerindeki etki: Hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalarda, HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin embriyo veya fetüs gelişimini etkileyebildiği yönünde sonuçlar elde edilmiştir. Sıçanlarda, tavşanlarda ve köpeklerde atorvastatin fertilité üzerinde etki göstermemiş ve teratojenik etki gözlenmemiştir. Bununla birlikte, sıçanlarda ve tavşanlarda maternal toksik dozlarda fetal toksisite gözlenmiştir. Ana hayvanların yüksek dozlarda atorvastatin maruziyeti sırasında sıçan yavrularının gelişimi gecikmiş ve post-natal sağkalım azalmıştır. Sıçanlarda, plasentadan geçiş olduğu yönünde kanıt elde edilmiştir. Sıçanlarda, atorvastatinin plazma konsantrasyonları sütteki konsantrasyonlara benzerdir. Atorvastatin veya metabolitlerinin insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Karsinojenez, mutajenez: Atorvastatin, 4 in vitro testten ve 1 in vivo deneyden oluşan bir seride mutajenik ve klastojenik potansiyel açısından negatif bulunmuştur. Atorvastatinin sıçanlarda karsinojenik olmadığı belirlenmiştir, ancak farelerde yüksek dozlar (insanlarda önerilen en yüksek dozda elde edilen EAA 0-24 saat'in 6-11 katı), erkeklerde hepatoselüler adenomlara ve dişilerde hepatoselüler karsinomlara yol açmıştır.

Perindopril:

Kronik toksisite: Kronik oral toksisite çalışmalarda (sıçan ve maymunlar) hedef organ böbrektir ve hasar geri döndürülebilir.

Üreme toksikolojisi ve fertilité üzerindeki etki: Üreme toksikolojisi çalışmalarda (sıçan, fare, tavşan ve maymunlar) embriyotoksisite veya teratojenite belirtisine rastlanmamıştır. Bununla birlikte anjiyotensin dönüştürücü enzim 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) tetiklediği gösterilmiştir. Erkek veya dişi sıçanlarda fertilité bozukluğu görülmemiştir.

Karsinojenéz, mutajenez: In vitro ve in vivo çalışmalarda mutajenisite gözlenmemiştir. Sıçanlar ve fareler üzerinde yapılan uzun dönem çalışmalarda karsinojenisite gözlenmemiştir.

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.

Fertilité bozukluğu: 10 mg/kg/güne kadar dozlarda (mg/m² temelinde insanlar için önerilen maksimum doz olan 10 mg dozun 8 katı*) amlodipin uygulanan sıçanlarda (çiftleşmeden önce erkeklere 64 gün ve dişilere 14 gün boyunca) fertilité üzerinde herhangi bir etki belirlenmemiştir. Sıçanlarda yapılan ve erkek sıçanlara 30 gün boyunca mg/kg temelinde insanlardaki dozuna 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.

Karsinojenéz, 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*), fareler için maksimum tolere edilen doza yakınken sıçanlarda bu durum geçerli değildir.

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

Tablet çekirdeği:

Laktoz monohidrat (buzağı kaynaklı)

Kalsiyum karbonat (E170)

Hidroksipropilsellüloz (E463)

Sodyum nişasta (patates kaynaklı) glikolat (Tip A)

Mikrokristal selüloz (E460)

Maltodekstrin

Magnezyum stearat (E572)

Tablet film kaplama:

Gliserol (E422)

Hipromelloz (E464)

Makrogol 6000

Magnezyum stearat (E572)

Titanyum dioksit (E171)

Demir oksit sarı (E172)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında oda sıcaklığında saklanmalıdır. Nemden korumak için kutu sıkıca kapatılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Desikantlı LDPE tıpa ile kapatılmış, PP tüpte 30 film kaplı tablet.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

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

2016/945

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.12.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ