

نشرة العبوة: معلومات للمريض
أنكافاز ٥ مجم / مجم
أنكافاز ١٠ مجم / مجم
أنكافاز ٥ مجم / ١٠ مجم
أنكافاز ١٠ مجم / ١٠ مجم

لا يستخدم أثناء الحمل حيث أنه يسبب إصابة أو وفاة الجنين

اقرأ جميع هذه النشرة بعناية قبل البدء في تناول هذا الدواء لأنه يحتوي على معلومات مهمة لك
احتفظ بهذه النشرة. قد تحتاج لقراءتها مرة أخرى

إذا كان لديك أي أسئلة أخرى ، اسأل طبيبك أو الصيدلي
تم وصف هذا الدواء لك فقط. لا تنقلها للآخرين. قد يؤذيهم ، حتى لو كانت علامات مرضهم هي نفس أعراضك
إذا كان لديك أي آثار جانبية ، فتحدث مع طبيبك أو الصيدلي -
.. يشمل ذلك أي آثار جانبية محتملة غير مدرجة في هذه النشرة. انظر القسم ٤

ما هو في هذه النشرة

ما هو استخدام أنكافاز ؟

يوصف لعلاج ارتفاع ضغط الدم و / أو علاج مرض الشريان التاجي المستقر (حالة ينخفض فيها تدفق الدم إلى القلب أو يسد إمداد القلب بالدم)

يمكن للمرضى الذين يستعملون بالفعل بيريندوبيريل وأملوديبين من أقرص منفصلة بدلاً من ذلك قرصاً واحداً من أنكافاز الذي يحتوي على كلتا المادتين

أنكافاز هو توليفة من مادتين فعاليتين بيريندوبيريل وأملوديبين

بيريندوبيريل مثبط للإنزيم المحول للأنجيوتنسين. وأملوديبين هو مضاد الكالسيوم (الذي ينتمي إلى فئة من الأدوية تسمى ديهيدروبيريدين).
يعملان معاً على توسيع الأوعية الدموية وإرخاءها بحيث يمر الدم عبرها بسهولة أكبر ويسهل على القلب الحفاظ على تدفق جيد للدم.

قبل استخدام أنكافاز

إذا كان لديك حساسية مفرطة من بيريندوبيريل أو أي من مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين أو أملوديبين أو أي من مثبطات الكالسيوم
أي من مكونات أنكافاز

- إذا كنت حاملاً لأكثر من ٣ أشهر (من الأفضل أيضاً تجنب في الحمل المبكر - انظر قسم الحمل)

- إذا كنت قد عانيت من أعراض مثل الصداع وتورم الوجه أو اللسان أو الحكة الشديدة أو الطفح الجلدي الشديد مع علاج مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين سابقاً أو إذا عانيت أنت أو أحد أفراد عائلتك من هذه الأعراض في أي ظروف أخرى (حالة تسمى وذمة وعائية)

- إذا كنت مصاباً بداء السكري أو اختلال وظائف الكلى وتعالج بدواء خفض ضغط الدم الذي يحتوي على الأسبرين ،

- إذا كان لديك ضيق في الصمام الأورطي (ضيق أورطي) أو صدمة قلبية (حالة لا يستطيع قلبك إمداد الجسم بها بما يكفي من الدم)

- إذا كنت تعاني من انخفاض شديد في ضغط الدم (انخفاض ضغط الدم) ،

- إذا كنت تعاني من قصور في القلب بعد نوبة قلبية

- إذا كنت تعاني من غسيل الكلى أو أي نوع آخر من ترشيح الدم. اعتماداً على الجهاز المستخدم (أنكافاز غير مناسب لك)

- إذا كان لديك مشاكل في الكلى حيث ينخفض تدفق الدم إلى الكليتين (تضيق الشريان الكلوي) ،

- إذا كنت تتعالج بسكوبتريل / فالسارتان ، دواء لقصور القلب. (انظر "التحذير والاحتياطات" و "الأدوية الأخرى")

المحاذير والاحتياطات

إذا كان لديك أي مما يلي ، فيرجى التحدث إلى طبيبك أو الصيدلي قبل تناول

- اعتلال عضلة القلب الضخامي (مرض عضلة القلب) أو تضيق الشريان الكلوي (تضيق الشريان الذي يغذي الكلى بالدم) ،

- فشل القلب ،

- ارتفاع حاد في ضغط الدم (ازمة ارتفاع ضغط الدم) ،

- أي مشاكل قلبية أخرى ،

- مشاكل في الكبد ،

- مشاكل في الكلى أو إذا كنت تتلقى غسيل الكلى ،

- زيادة غير طبيعية في مستويات هرمون يسمى الألدوستيرون في الدم (الألدوستيرونية الأولية) ،
- أمراض الأوعية الدموية بالكلولاجين (مرض النسيج الضام) مثل الذئبة الحمامية الجهازية أو تصلب الجلد (سكلودرما) ،
- داء السكري

- إذا كنت تتبع نظاماً غذائياً مقيداً بالمح أو تستخدم بدائل ملح تحتوي على البوتاسيوم (بعد مستوى البوتاسيوم المتوازن جيداً في الدم) ،
- إذا كنت مسناً وتحتاج إلى زيادة جرعتك

- إذا كنت تتناول أي من الأدوية التالية المستخدمة لعلاج ارتفاع ضغط الدم:
ARBs مانع مستقبلات الأنجيوتنسين ٢ المعروف باسم السارتان على سبيل المثال فالسارتان ، تلميسارتان ،
خاصة إذا كنت تعاني من مشاكل في الكلى مرتبطة بمرض السكري.

- أليسيكربين.

قد يخفض طبيبك وظائف الكلى وضغط الدم وكمية الشوارد (مثل البوتاسيوم) في الدم على فترات منتظمة.

- تناول أي من الأدوية التالية مع أنكافاز ، يزيد خطر الإصابة بالوذمة الوعائية:

racacodotril (يستخدم لعلاج الإسهال)

- أدوية أخرى تنتمي إلى فئة ما يسمى بمثبطات الأعضاء المزروعة تستخدم نخبة temsirolimus و everolimus و sirolimus -
رفض الأعضاء المزروعة

- ساكوبتريل (متوفر كجموعه جرعة ثابتة مع فالسارتان) يستخدم لعلاج قصور القلب طويل الأمد.

وذمة وعائية

يجب أن تخبر طبيبك إذا كنت تعتقد أنك (أو قد تصيب) حاملاً. لا ينصح باستخدام أنكافاز في الحمل المبكر ، ويجب ألا يؤخذ إذا كنت حاملاً لأكثر من ٣ أشهر ، لأنه قد يتسبب في ضرر خطير لمولودك إذا تم استخدامه في هذه المرحلة (انظر قسم الحمل).

يجب عليك أيضاً إبلاغ طبيبك أو الطاقم الطبي إذا كنت:

- سيتم إجراء عملية تخدير عام و / أو جرعة كبرى ،

- عانيت مؤخراً من الإسهال أو القيء (المرض)

- الخسوع لفصل البروتين الدهني منخفض الكثافة (إزالة الكوليسترول من الدم عن طريق الجهاز) ،

- سيتم علاج إزالة الحساسية لتقليل آثار حساسية لسعات النحل أو النمل

يجب التوقف عن تناول أنكافاز وزيارة الطبيب على الفور. انظر أيضاً القسم ٤.

الأطفال والمراهقون

لا ينصح باستخدام أدوية أخرى مع أنكافاز في الأطفال والمراهقين.

أخبر طبيبك أو الصيدلي إذا كنت تتناول أو قد تتناول أي أدوية أخرى مع أنكافاز.

يجب أن تتجنب أنكافاز مع

- الليثيوم (يستخدم لعلاج الهوس أو الاكتئاب) ،

- استراموسيتين (يستخدم في علاج السرطان) ،

- الأدوية التي تحافظ على البوتاسيوم (تريامترين ، أميلوريد) أو مكملات البوتاسيوم أو بدائل الملح المحتوية على البوتاسيوم والتي من الممكن أن ترفع مستوى البوتاسيوم في الجسم مثل الهيبارين و كو تريموكسازول المعروف أيضاً باسم تريميثوبريم و سلفاميثوكسازول

- الأدوية التي تحافظ على البوتاسيوم المستخدمة في علاج قصور القلب: إلبيريتون وسبيرونولاكتون بجرعات تتراوح بين ١٢,٥ مجم إلى ٥٠ مجم في اليوم

يمكن أن يتأثر العلاج باستخدام أدوية أخرى

. قد يحتاج طبيبك إلى تغيير جرعتك و / أو اتخاذ احتياطات أخرى. تأكد من إخبار طبيبك إذا كنت تتناول أيًا من الأدوية التالية حيث قد تكون هناك حاجة إلى رعاية خاصة:

- أي أدوية أخرى لإرتفاع ضغط الدم والتي تتضمن مثبطات الإنزيم المحول أنجيوتنسين ٢ والمعروفة باسم ARB ، أليسيكربين (انظر إلى قسم قبل استخدام أنكافاز)

مدرات البول (الأدوية التي تزيد من إفراز البول من الكليتين)

- الأدوية التي تستخدم في علاج الإسهال

- الأدوية التي تستخدم كمثبطات للأعضاء المزروعة (سيروليمس ، ايفروليمس ، تيمسيزوليمس و أي دواء آخر ينتمي لنفس الفئة) ،

أنظر قسم الإحطاطات والمحاذير

- ساكوبتريل / فالسارتان (يستخدم لعلاج قصور القلب طويل الأمد) لا تأخذ أنكافاز (انظر قسم الإحطاطات والمحاذير)

- العقاقير غير الستيرويدية المضادة للالتهابات (مثل الأيبوبروفين) لتخفيف الآلام أو جرعة عالية من الأسبرين ،

- أدوية لعلاج مرض السكري (مثل الأسولين) ،
- أدوية لعلاج الاضطرابات النفسية مثل الاكتئاب والقلق والفصام وما إلى ذلك (مثل مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات ومضادات الذهان ومضادات الاكتئاب الشبيهة بالإيميرامين ومضادات الذهان) ،
- مثبطات المناعة (الأدوية التي تقلل من آلية الدفاع عن الجسم) المستخدمة لعلاج اضطرابات المناعة الذاتية أو بعد جراحة الزرع (مثل سيكلوسبورين ، تاكلوليماس) ،
- Co-trimoxazole و تريموثوبريم (لعلاج الالتهابات)
- اليبوريونول (لعلاج القرص) ،
- جرويكيناميد (لعلاج ضربات القلب غير المنتظمة) ،
- موسعات الأوعية الدموية بما في ذلك النتترات (المنتجات التي توسع الأوعية الدموية) ،
- الينيدرين والنورادرينالين والأدرينالين (الأدوية المستخدمة لعلاج انخفاض ضغط الدم أو الصدمة أو الربو) ،
- يستخدم كلا من باكوفين أو دانترولين (التسريب) لعلاج تصلب العضلات في أمراض مثل التصلب المتعدد ؛
- يستخدم أيضاً لعلاج ارتفاع الحرارة الحثيث أثناء التخدير (الأعراض بما في ذلك الحمى الشديدة وتيبس العضلات) ،
- بعض المضادات الحيوية مثل

ريفاميسين وإريثروميسين وكلازيتروميسين (للعوى التي تسببها البكتيريا) ،

- (نبذة سالت جون ، دواء عشبي يستخدم لعلاج الاكتئاب)

- سيمفاساتين (نواء خفض الكوليسترول) ،

- عوامل مضادة للصرع مثل كاربامازيبين ، الفينوباربيتال ، الفينيتوين ، الفوسفينيتوين ، بريميمون ،

- إينتر اكونازول ، كيتوكونازول (الأدوية المستخدمة لعلاج الالتهابات الفطرية) ،

- حاصرات ألفا المستخدمة لعلاج تضخم البروستاتا مثل برازوسين ، الفلوزين ، دوكسازوسين ، تامسولوسين ، تيرازوسين ،

- أمفوسين (يستخدم لمنع أو تقليل الآثار الجانبية التي تسببها الأدوية الأخرى أو العلاج الإشعاعي المستخدم لعلاج السرطان) ،

- الكورتيكوستيرويدات (تستخدم لعلاج الحالات المختلفة بما في ذلك الربو الحاد والتهاب المفاصل الروماتويدي) ،

- أملاح الذهب ، خاصة مع الإعطاء الوريدي (يستخدم لعلاج أعراض التهاب المفاصل الروماتويدي) ،

- ريتونايفير ، إندينافير ، نلفينايفير (يسمى مثبطات الفيروسات المستخدمة لعلاج فيروس نقص المناعة البشرية)

تناول أنكافاز مع الطعام والشراب

يجب تناول أنكافاز قبل الوجبة

لا ينبغي أن يأخذ الأشخاص الذين يتناولون أنكافاز عصير الجريب فروت والجريب فروت. وذلك لأن الجريب فروت وعصير الجريب فروت يمكن أن يؤدي إلى زيادة مستويات الدم من العنصر النشط ألوذيبين ، والتي يمكن أن تسبب زيادة غير متوقعة في تأثير خفض ضغط الدم الذي يسببه أنكافاز .

الحمل والرضاعة والخصوبة

يجب إبلاغ الطبيب في حالة الحمل أو الرضاعة سوف ينصح الطبيب ب إيقاف استخدام أنكافاز قبل الحمل

لا ينبغي استخدام أنكافاز في أثناء فترة الحمل لأنه يسبب الأذى الشديد للجنين

الرضاعة الطبيعية

ثبت أن ألوذيبين يمر إلى حليب الثدي بكميات صغيرة. أخير طبيبك إذا كنت ترضعين طفلك رضاعة طبيعية أو على وشك البدء في الرضاعة الطبيعية. لا ينصح باستخدام للأمهات المرضعات ، وقد يختار طبيبك علاجاً آخر لك إذا كنت ترغب في الرضاعة الطبيعية ، خاصة إذا كان طفلك حديث الولادة ، أو ولد ميتسرا.

القيادة واستخدام الآلات

قد يؤثر على قدرتك على القيادة أو استخدام الآلات. إذا كان الدواء يجعلك تشعر بالغثين أو بالدوار أو الضعف أو التعب أو تسبب لك الصداع يجب أن تمتنع عن القيادة ، فلا تنفع أو تستخدم الآلات واتصل بطبيبك على الفور.

معلومات عن مكونات أنكافاز

أنكافاز يحتوي على لاكتوز

إذا قيل لك من قبل طبيبك أن لديك عدم تحمل لبعض السكريات ، اتصل بطبيبك قبل تناول هذا المنتج الطبي.

كيف تستخدم أنكافاز

تناول هذا الدواء دائماً تماماً كما أخبرك طبيبك أو الصيدلي. استشر طبيبك أو الصيدلي إذا لم تكن متأكد

ابتلع القرص بكون من الماء ، ويفضل في نفس الوقت كل يوم ، في الصباح ، قبل تناول الوجبة. سيقدر طبيبك الجرعة الصحيحة لك.

يتم إعطاء أنكافاز للمرضى الذين يستخدمون ألوذيبين وبريندوبريل من أقراص منفصلة

الإستخدام في الأطفال والمراهقين

لا ينصح استخدامه في الأطفال والمراهقين.

إذا تناولت أنكافاز أكثر من ما يجب

إذا كنت تتناول الكثير من الأقراص ، فاقصص بأقرب قسم للحوادث والطوارئ أو أخبر طبيبك على الفور. التأثير الأكثر احتمالاً في حالة الجرعة الزائدة هو انخفاض ضغط الدم الذي يمكن أن يجعلك تشعر بالدوار أو الإغماء. إذا حدث ذلك ، يمكن أن يساعد الاستلقاء مع رفع ساقيك.

إذا نسيتم تناول أنكافاز

من المهم تناول الدواء كل يوم حيث يعمل العلاج المنتظم بشكل أفضل. ومع ذلك ، إذا نسيتم تناول جرعة من الدواء ، خذ الجرعة التالية في الوقت المعتاد. لا تأخذ جرعة مضاعفة لتعويض الجرعة المنسية.

إذا توقفت عن تناول أنكافاز

نظراً لأن العلاج عادة ما يكون مدى الحياة ، يجب عليك مناقشة طبيبك قبل التوقف عن تناول أقراص أنكافاز .

إذا كان لديك أي أسئلة أخرى حول استخدام هذا الدواء ، اسأل طبيبك أو الصيدلي .

الآثار الجانبية المحتملة

إذا واجهت أيًا مما يلي ، فتوقف عن تناول المنتج الطبي على الفور وأخبر طبيبك على الفور:

- صفير مفاجئ أو ألم في الصدر أو ضيق في التنفس أو صعوبة في التنفس.

- تورم الجفون أو الوجه أو الشفتين.

- تورم اللسان والحلق مما يسبب صعوبة كبيرة في التنفس ،

- تفاعلات جلدية شديدة بما في ذلك الطفح الجلدي الشديد (أرتكاري) ، وحلأيا النحل ، واحمرار الجلد على جسمك بالكامل ، والحكة الشديدة ، وبثور التقرح ، وتقشر وتورم الجلد ، والتهاب الأغشية المخاطية (متلازمة ستيفنز جونسون ، وتحلل البشرة السمي) أو تفاعلات حساسية أخرى ،

- دوار شديد أو إغماء.

- نوبة قلبية ، سرعة غير عادية أو دقات قلب غير طبيعية ، أو ألم في الصدر.

- التهاب البنكرياس الحاد الذي قد يسبب آلام شديدة في البطن والظهر مصحوبة بشعور بتوكة شديد.

يتم الإبلاغ عن الآثار الجانبية الشائعة التالية. إذا تسببت في حدوث أي من هذه المشاكل أو إذا استمرت لأكثر من أسبوع ، فيجب عليك الاتصال بطبيبك.

- أعراض جانبية شائعة جداً (قد تصيب أكثر من ١ من كل ١٠ أشخاص)

: وذمة (احتباس السوائل).

- الآثار الجانبية الشائعة (قد تؤثر على ما يصل إلى ١ من كل ١٠ أشخاص)

: الصداع ، والدوخة ، والنعاس (خاصة في بداية العلاج) ، والدوار ، والخدر أو الإحساس بالخويز في الأطراف ، واضطرابات الرؤية (بما في ذلك الرؤية المزدوجة) ، وطنين (الإحساس بضجيج في الأذنين) ، خفقان (إدراك نبض قلبك) ، احمرار ، دوار خفيف بسبب انخفاض ضغط الدم ، سعال ، ضيق في التنفس ، غثيان (شعور بالغثيان) ، قئ (مرض) ، آلام في البطن ، اضطرابات في المذاق ، عسر الهضم أو صعوبة الهضم ، تغيير عادة الأمعاء ، الإسهال ، الإمساك ، تفاعلات الحساسية (مثل الطفح الجلدي ، الحكة) ، التشنجات العضلية ، التعب ، الضعف ، تورم الكاحل (الوذمة المحيطية).

تشمل الآثار الجانبية الأخرى التي تم الإبلاغ عنها القائمة التالية. إذا كان أي من هذه الأعراض خطيراً ، أو إذا لاحظت أي آثار جانبية غير مدرجة في هذه النشرة ، فيرجى إخبار طبيبك أو الصيدلي.

أعراض جانبية غير شائعة (قد تؤثر على ١ من كل ١٠٠ شخص)

: تقلبات المزاج ، القلق ، الاكتئاب ، الأرق ، اضطرابات النوم ، الارتعاش ، الإغماء ، فقدان الإحساس بالألم ، عدم انتظام ضربات القلب ، التهاب الأنف (تضاد أو سيلان الأنف) ، تساقط الشعر ، بقع حمراء على الجلد ، تغير لون الجلد ، آلام الظهر ، ألم مفصلي (ألم المفاصل) ، ألم عضلي (ألم عضلي) ، ألم في الصدر ، اضطراب في التبول ، زيادة الحاجة إلى التبول ليلاً ، زيادة عدد مرات التبول ، الألم ، الشعور بتوكة ، تشنج قصبي (شد الصدر) ، صفير وضيق في التنفس ، جفاف الفم ، وذمة وعائية (أعراض مثل صفير ، تورم في الوجه أو اللسان) ، تكوين عقانيد على الجلد ، مشاكل في الكلى ، ضعف ، تورق ، زيادة الحمضيات (نوع من خلايا الدم البيضاء) ، عدم الراحة أو تضخم الثديين لدى الرجال ، زيادة أو نقصان الوزن ، عدم انتظام دقات القلب ، التهاب الأوعية الدموية (التهاب الأوعية الدموية) ، تغيير في العلامات المختبرية: ارتفاع مستوى (الخصوبة) ، تفاعل الحساسية للسنو (زيادة حساسية الجلد للشمس) ، الحمى ،

ارتفاع مستوى البوتاسيوم في الدم يمكن عكسه عند التوقف ، وانخفاض مستوى الصوديوم ، ونقص سكر الدم (انخفاض شديد في مستوى السكر في الدم) في حالة مرضى السكري

السقوف، تغيير
عن الهلأ
المختبرية

د/ب هلت

٤ ١٩/١٤ .ع.٥

وزيادة اليوريا في الدم ، وزيادة الكرياتينين في الدم.

- أعراض جانبية نادرة (قد تؤثر على ما يصل إلى ١ من بين ١٠٠٠ شخص):

الارتباك ، وتقلص الصدغية ، والتغيرات في المعلمات المعملية: زيادة مستوى إنزيمات الكبد ، وارتفاع مستوى البيليروبين في الدم ..

- أعراض جانبية نادرة جدًا (قد تؤثر على ما يصل إلى ١ من بين ١٠٠٠٠ شخص)

: اضطرابات القلب والأوعية الدموية (الذبحة الصدرية والنوبة القلبية والسكتة الدماغية) والالتهاب الرئوي الفيروسي مصحوب بزيادة خلايا الدم الحمضية (نوع نادر من الالتهاب الرئوي) وتورم الجفون والوجه أو الشفتين وتورم اللسان والحق ، الذي يسبب صعوبة كبيرة في التنفس ، وتفاعلات جلدية شديدة بما في ذلك الطفح الجلدي الشديد ، وخلايا النحل ، واحمرار الجلد على جسمك بالكامل ، والحكة الشديدة ، والتقرح ، وتقشير وتورم الجلد ، والتهاب الأغشية المخاطية (متلازمة ستيفنز جونسون) ، حمامي متعددة الأشكال (طفح جلدي يبدأ غالبًا ببقع حمراء تصبغ حكة في الوجه أو الذراعين أو الساقين) ، حساسية للضوء ، تغيرات في قيم الدم مثل انخفاض عدد خلايا الدم البيضاء والحمراء ، انخفاض الهيموجلوبين ، انخفاض عدد الصفائح الدموية ، اضطرابات في الدم ، التهاب البنكرياس الملتب الذي قد يسبب ألمًا شديدة في البطن والظهر مصحوبة بالشعور بتوسع شديد ، فشل الكلى الحاد ، وظائف الكبد غير الطبيعية ، ، إسفرار الجلد (اليرقان) ، زيادة إنزيم الكبد مما قد يكون له تأثير على بعض الفحوصات الطبية ، وانتفاخ البطن (التهاب المعدة) ، واضطراب في الأعصاب التي يمكن أن تسبب الضعف ،

وخز أو تنميل ، زيادة تورم العضلات ، تورم اللثة ، زيادة السكر في الدم (فرط سكر الدم) ،

- التردد غير معروف (لا يمكن تقدير التردد من البيانات المتاحة): ارتعاش ، وضعية صلبة ، ووجه يشبه القناع ، وحركات بطيئة ومشية غير متوازنة ، وتغير لون ، خدر وألم في الأصابع أو أصابع القدم (ظاهرة رينود).

يمكن أن يحدث البول المركز (داكن اللون) ، أو يشعر أو مريضًا ، أو تشنجات عضلية ، أو تشوشًا أو نوبات قد تكون بسبب إفراز غير المناسب (هرمون مضاد للبول) مع مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين. إذا كانت لديك هذه الأعراض ، اتصل بطبيبك في أقرب وقت ممكن.

للإبلاغ عن الآثار الجانبية

إذا حصلت على أي آثار جانبية ، فتحدث إلى طبيبك أو الصيدلي أو الممرضة. يشمل ذلك أي آثار جانبية محتملة غير مدرجة في هذه النشرة. يمكنك أيضًا الإبلاغ عن الآثار الجانبية مباشرة عبر موقع مركز اليقظة الدوائية المصري :

www.epvc.gov.eg

من خلال الإبلاغ عن الآثار الجانبية ، يمكنك المساعدة في توفير المزيد من المعلومات حول سلامة هذا الدواء.

٥. كيفية تخزين

يحفظ في درجة حرارة ٣٠ °م في مكان جاف بعيدًا عن الضوء

ما يحتويه أنكافاز

- المواد الفعالة هي بيريندوبريل أرجينين وأملوديبين.

: أنكافاز ٥ مجم / ٥ مجم يحتوي قرص واحد على ٥ ملغ بيريندوبريل أرجينين و ٥ ملغ أملوديبين.

: أنكافاز ١٠ مجم / ٥ مجم يحتوي قرص واحد على ١٠ ملغ بيريندوبريل أرجينين و ٥ ملغ أملوديبين.

: أنكافاز ١٠ مجم / ١٠ مجم يحتوي قرص واحد على ١٠ ملغ بيريندوبريل أرجينين و ١٠ ملغ أملوديبين.

مكونات أخرى

-سيليلولوز دقيق التبلور Ph102

-لاكتوز مونوهيدرات

-سترات مجنيسوم

-سيليكون دي أوكسيد

العوية

علبة كرتون تحتوي على ١ ، ٢ أو ٣ شرائط لكل شريط ١٠ أقراص + نشرة داخلية

(AI/AI)

تحفظ بعيدًا عن متناول الأطفال

إنشاء شركة أنتو فارما للصناعات الدوائية لصالح شركة زيتا فارما للصناعات الدوائية

Not to be used during pregnancy it can cause injury or death of developing foetus

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Ancavaz 5mg/5mg film coated tablets

[Ancavaz 5mg/10mg film coated tablets]

[Ancavaz 10mg/5mg film coated tablets]

[Ancavaz 10mg/10mg film coated tablets]

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One tablet contains 3.395 mg perindopril equivalent to 5 mg perindopril arginine and 6.935 mg amlodipine besilate equivalent to 5 mg amlodipine.

[One tablet contains 3.395 mg perindopril equivalent to 5 mg perindopril arginine and 13.870 mg amlodipine besilate equivalent to 10 mg amlodipine]

[One tablet contains 6.790 mg perindopril equivalent to 10 mg perindopril arginine and 6.935 mg amlodipine besilate equivalent to 5 mg amlodipine]

[One tablet contains 6.790 mg perindopril equivalent to 10 mg perindopril arginine and 13.870 mg amlodipine besilate equivalent to 10 mg amlodipine]

Excipient with known effect: lactose monohydrate.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Tablet.

Ancavaz 5 mg/5 mg yellow coat and white core round biconvex film coated tablet

Ancavaz 5mg/10 mg yellow coat and white core round biconvex film coated tablet scored from one side

Ancavaz 10 mg/5 mg yellow coat and white core round biconvex film coated

Ancavaz 10 mg/10 mg Purple coat and white core round biconvex film coated tablet

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Ancavaz is indicated as substitution therapy for treatment of essential hypertension and/or stable coronary artery disease, in patients already controlled with perindopril and amlodipine given concurrently at the same dose level.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Oral route.

One tablet per day as a single dose, preferably to be taken in the morning and before a meal.

The fixed dose combination is not suitable for initial therapy.

If a change of posology is required, the dose of Ancavaz could be modified or individual titration with free combination may be considered.

Special populations

Renal impairment and elderly (see sections 4.4 and 5.2)

Elimination of perindoprilat is decreased in the elderly and in patients with renal failure. Therefore, the usual medical follow-up will include frequent monitoring of creatinine and potassium.

Ancavaz can be administered in patients with $\text{Clcr} \geq 60\text{ml/min}$, and is not suitable for patients with $\text{Clcr} < 60\text{ml/min}$. In these patients, an individual dose titration with the monocomponents is recommended.

Amlodipine used at similar doses in elderly or younger patients is equally well tolerated. Normal dosage regimens are recommended in the elderly, but increase of the dosage should take place with care. Changes in amlodipine plasma concentrations are not correlated with degree of renal impairment. Amlodipine is not dialysable.

Hepatic impairment:

see sections 4.4 and 5.2

Dosage recommendations have not been established in patients with mild to moderate hepatic impairment; therefore dose selection should be cautious and should start at the lower end of the dosing range (see sections 4.4 and 5.2). To find the optimal starting dose and maintenance dose of patients with hepatic impairment, the patients should be individually titrated using the free combination of amlodipine and perindopril. The pharmacokinetics of amlodipine have not been studied in severe hepatic impairment. Amlodipine should be initiated at the lowest dose and titrated slowly in patients with severe hepatic impairment.

Paediatric population

Ancavaz should not be used in children and adolescents as the efficacy and tolerability of perindopril and amlodipine, in combination, have not been established in children and adolescents.

4.3 Contraindications

Linked to perindopril:

- Hypersensitivity to the active substance or to any other ACE inhibitor,
- History of angioedema associated with previous ACE inhibitor therapy,
- Hereditary or idiopathic angioedema,
- Second and third trimesters of pregnancy (see sections 4.4 and 4.6),
- Concomitant use of Ancavaz with aliskiren-containing products in patients with diabetes mellitus or renal impairment (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (see sections 4.5 and 5.1),
- Concomitant use with sacubitril/valsartan (see sections 4.4 and 4.5),
- Extracorporeal treatments leading to contact of blood with negatively charged surfaces (see section 4.5),
- Significant bilateral renal artery stenosis or stenosis of the artery to a single functioning kidney (see section 4.4).

Linked to amlodipine:

- Severe hypotension,
- Hypersensitivity to the active substance or to dihydropyridines derivatives,
- Shock, including cardiogenic shock,
- Obstruction of the outflow-tract of the left ventricle (e.g. high grade aortic stenosis),
- Haemodynamically unstable heart failure after acute myocardial infarction.

Linked to Ancavaz :

All contraindications related to each monocomponent, as listed above, should apply also to the fixed combination of Ancavaz.

- Hypersensitivity to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

All warnings related to each monocomponent, as listed below, should apply also to the fixed combination of Ancavaz.

Linked to perindopril

Special warnings

Hypersensitivity/Angioedema:

Angioedema of the face, extremities, lips, mucous membranes, tongue, glottis and/or larynx has been reported rarely in patients treated with ACE inhibitors, including perindopril (see section 4.8). This may occur at any time during therapy. In such cases, Ancavaz should promptly be discontinued and appropriate monitoring should be initiated and continued until complete resolution of symptoms has occurred. In those instances where swelling was confined to the face and lips the condition generally resolved without treatment, although antihistamines have been useful in relieving symptoms.

Angioedema associated with laryngeal oedema may be fatal. Where there is involvement of the tongue, glottis or larynx, likely to cause airway obstruction, emergency therapy should be administered promptly. This may include the administration of adrenaline and/or the maintenance of a patent airway. The patient should be under close medical supervision until complete and sustained resolution of symptoms has occurred.

Patients with a history of angioedema unrelated to ACE inhibitor therapy may be at increased risk of angioedema while receiving an ACE inhibitor (see section 4.3).

Intestinal angioedema has been reported rarely in patients treated with ACE inhibitors. These patients presented with abdominal pain (with or without nausea or vomiting); in some cases there was no prior facial angioedema and C-1 esterase levels were normal. The angioedema was diagnosed by procedures including abdominal CT scan, or ultrasound or at surgery and symptoms resolved after stopping the ACE inhibitor. Intestinal angioedema should be included in the differential diagnosis of patients on ACE inhibitors presenting with abdominal pain (see section 4.8).

The combination of perindopril with sacubitril/valsartan is contraindicated due to the increased risk of angioedema (see section 4.3). Sacubitril/valsartan must not be initiated until 36 hours after taking the last dose of perindopril therapy. If treatment with sacubitril/valsartan is stopped, perindopril therapy must not be initiated until 36 hours after the last dose of sacubitril/valsartan (see sections 4.3 and 4.5). Concomitant use of other NEP inhibitors (e.g. racecadotril) and ACE inhibitors may also increase the risk of angioedema (see section 4.5). Hence, a careful benefit-risk assessment is needed before initiating treatment with NEP inhibitors (e.g. racecadotril) in patients on perindopril.

Concomitant use of mTOR inhibitors (e.g. sirolimus, everolimus, temsirolimus):

Patients taking concomitant mTOR inhibitors (e.g. sirolimus, everolimus, temsirolimus) therapy may be at increased risk for angioedema (e.g. swelling of the airways or tongue, with or without respiratory impairment) (see section 4.5).

Anaphylactoid reactions during low-density lipoproteins (LDL) apheresis:

Rarely, patients receiving ACE inhibitors during low-density lipoprotein (LDL) apheresis with dextran sulphate have experienced life-threatening anaphylactoid reactions. These reactions were avoided by temporarily withholding ACE inhibitor therapy prior to each apheresis.

Anaphylactoid reactions during desensitisation:

Patients receiving ACE inhibitors during desensitisation treatment (e.g. hymenoptera venom) have experienced anaphylactoid reactions. In the same patients, these reactions have been avoided when the ACE inhibitors were temporarily withheld, but they reappeared upon inadvertent rechallenge.

Neutropenia/Agranulocytosis/Thrombocytopenia/Anaemia:

Neutropenia/agranulocytosis, thrombocytopenia and anaemia have been reported in patients receiving ACE inhibitors. In patients with normal renal function and no other complicating factors, neutropenia occurs rarely. Perindopril should be used with extreme caution in patients with collagen vascular disease, immunosuppressant therapy, treatment with allopurinol or procainamide, or a combination of these complicating factors, especially if there is pre-existing impaired renal function. Some of these patients developed serious infections, which in a few instances did not respond to intensive antibiotic therapy. If

perindopril is used in such patients, periodic monitoring of white blood cell counts is advised and patients should be instructed to report any sign of infection (e.g. sore throat, fever).

Renovascular hypertension:

There is an increased risk of hypotension and renal insufficiency when patient with bilateral renal artery stenosis or stenosis of the artery to a single functioning kidney are treated with ACE inhibitors (see section 4.3). Treatment with diuretics may be a contributory factor. Loss of renal function may occur with only minor changes in serum creatinine even in patients with unilateral renal artery stenosis.

Dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS):

There is evidence that the concomitant use of ACE-inhibitors, angiotensin II receptor blockers or aliskiren increases the risk of hypotension, hyperkalaemia and decreased renal function (including acute renal failure). Dual blockade of RAAS through the combined use of ACE-inhibitors, angiotensin II receptor blockers or aliskiren is therefore not recommended (see sections 4.5 and 5.1).

If dual blockade therapy is considered absolutely necessary, this should only occur under specialist supervision and subject to frequent close monitoring of renal function, electrolytes and blood pressure. ACE-inhibitors and angiotensin II receptor blockers should not be used concomitantly in patients with diabetic nephropathy.

Primary aldosteronism:

Patients with primary hyperaldosteronism generally will not respond to anti-hypertensive drugs acting through inhibition of the renin-angiotensin system. Therefore, the use of this product is not recommended.

Pregnancy:

ACE inhibitors should not be initiated during pregnancy. Unless continued ACE inhibitors is considered essential, patients planning pregnancy should be changed to alternative antihypertensive treatments which have an established safety profile for use in pregnancy. When pregnancy is diagnosed, treatment with ACE inhibitors should be stopped immediately, and, if appropriate, alternative therapy should be started (see sections 4.3 and 4.6).

Precautions for use

Hypotension:

ACE inhibitors may cause a fall in blood pressure. Symptomatic hypotension is seen rarely in uncomplicated hypertensive patients and is more likely to occur in patients who have been volume-depleted e.g. by diuretic therapy, dietary salt restriction, dialysis, diarrhoea or vomiting, or who have severe renin-dependent hypertension (see sections 4.5 and 4.8). In patients at high risk of symptomatic hypotension, blood pressure, renal function and serum potassium should be monitored closely during treatment with Ancavaz.

Similar considerations apply to patients with ischaemic heart or cerebrovascular disease in whom an excessive fall in blood pressure could result in a myocardial infarction or cerebrovascular accident. If hypotension occurs, the patient should be placed in the supine position and, if necessary, should receive an intravenous infusion of sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution. A transient hypotensive response is not a contraindication to further doses, which can be given usually without difficulty once the blood pressure has increased after volume expansion.

Aortic and mitral valve stenosis / hypertrophic cardiomyopathy:

As with other ACE inhibitors, perindopril should be given with caution to patients with mitral valve stenosis and obstruction in the outflow of the left ventricle such as aortic stenosis or hypertrophic cardiomyopathy.

Renal impairment:

In cases of renal impairment (creatinine clearance < 60 ml/min) an individual dose titration with the monocomponents is recommended (see section 4.2).

Routine monitoring of potassium and creatinine are part of normal medical practice for patients with renal impairment (see section 4.8).

In some patients with bilateral renal artery stenosis or stenosis of the artery to a solitary kidney, who have been treated with ACE inhibitors, increases in blood urea and serum creatinine, usually reversible upon discontinuation of therapy, have been seen. This is especially likely in patients with renal insufficiency. If renovascular hypertension is also present there is an increased risk of severe hypotension and renal insufficiency. Some hypertensive patients with no apparent pre-existing renal vascular disease have developed increases in blood urea and serum creatinine, usually minor and transient, especially when perindopril has been given concomitantly with a diuretic. This is more likely to occur in patients with pre-existing renal impairment.

Hepatic failure:

Rarely, ACE inhibitors have been associated with a syndrome that starts with cholestatic jaundice and progresses to fulminant hepatic necrosis and (sometimes) death. The mechanism of this syndrome is not understood. Patients receiving ACE inhibitors who develop jaundice or marked elevations of hepatic enzymes should discontinue the ACE inhibitor and receive appropriate medical follow-up (see section 4.8).

Race:

ACE inhibitors cause a higher rate of angioedema in black patients than in non-black patients. As with other ACE inhibitors, perindopril may be less effective in lowering blood pressure in black people than in non-blacks, possibly because of a higher prevalence of low-renin states in the black hypertensive population.

Cough:

Cough has been reported with the use of ACE inhibitors. Characteristically, the cough is non-productive, persistent and resolves after discontinuation of therapy. ACE inhibitor-induced cough should be considered as part of the differential diagnosis of cough.

Surgery/Anaesthesia:

In patients undergoing major surgery or during anaesthesia with agents that produce hypotension, Ancavaz may block angiotensin II formation secondary to compensatory renin release. The treatment should be discontinued one day prior to the surgery. If hypotension occurs and is considered to be due to this mechanism, it can be corrected by volume expansion.

Hyperkalemia:

Elevations in serum potassium have been observed in some patients treated with ACE inhibitors, including perindopril. Risk factors for the development of hyperkalemia include those with renal insufficiency, worsening of renal function, age (> 70 years), diabetes mellitus, intercurrent events, in particular dehydration, acute cardiac decompensation, metabolic acidosis, and concomitant use of potassium-sparing diuretics (e.g. spironolactone, eplerenone, triamterene, or amiloride), potassium supplements or potassium-containing salt substitutes; or those patients taking other drugs associated with increases in serum potassium (e.g. heparin, co-trimoxazole also known as trimethoprim/sulfamethoxazole). The use of potassium supplements, potassium-sparing diuretics, or potassium-containing salt substitutes particularly in patients with impaired renal function may lead to a

significant increase in serum potassium. Hyperkalemia can cause serious, sometimes fatal arrhythmias. If concomitant use of perindopril and any of the above mentioned agents is deemed appropriate, they should be used with caution and with frequent monitoring of serum potassium (see section 4.5).

Diabetic patients:

In diabetic patients treated with oral antidiabetic agents or insulin, glycaemic control should be closely monitored during the first month of treatment with an ACE inhibitor (see section 4.5).

Linked to amlodipine:

Precautions for use

The safety and efficacy of amlodipine in hypertensive crisis has not been established.

Cardiac failure:

Patients with heart failure should be treated with caution.

In a long-term, placebo controlled study in patients with severe heart failure (NYHA class III and IV) the reported incidence of pulmonary oedema was higher in the amlodipine treated group than in the placebo group (see section 5.1). Calcium channel blockers, including amlodipine, should be used with caution in patients with congestive heart failure, as they may increase the risk of future cardiovascular events and mortality.

Hepatic impairment:

The half-life of amlodipine is prolonged and AUC values are higher in patients with impaired liver function; dosage recommendations have not been established. Amlodipine should therefore be initiated at the lower end of the dosing range and caution should be used, both on initial treatment and when increasing the dose. Slow dose titration and careful monitoring may be required in patients with severe hepatic impairment.

Elderly:

In the elderly increase of the dosage should take place with care (see sections 4.2 and 5.2).

Renal failure:

Amlodipine may be used in such patients at normal doses. Changes in amlodipine plasma concentrations are not correlated with degree of renal impairment. Amlodipine is not dialysable.

Linked to Ancavaz

All warnings related to each monocomponent, as listed above, should apply also to the fixed combination of Ancavaz.

Precautions for use

Excipients:

Due to the presence of lactose, patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, glucose-galactose malabsorption, or the total lactase deficiency should not take this medicinal product.

Interactions:

The concomitant use of Ancavaz with lithium, potassium-sparing drugs or potassium supplements, or dantrolene is not recommended (see section 4.5).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Linked to perindopril

Clinical trial data has shown that dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone-system (RAAS) through the combined use of ACE-inhibitors, angiotensin II receptor blockers or aliskiren is associated with a higher frequency of adverse events such as hypotension, hyperkalaemia and decreased renal function (including acute renal failure) compared to the use of a single RAAS-acting agent (see sections 4.3, 4.4 and 5.1).

Drugs inducing hyperkalaemia:

Some drugs or therapeutic classes may increase the occurrence of hyperkalaemia: aliskiren, potassium salts, potassium-sparing diuretics, ACE inhibitors, angiotensin-II receptors antagonists, NSAIDs, heparins, immunosuppressant agents such as ciclosporin or tacrolimus, trimethoprim and fixed dose combination with sulfamethoxazole (Co-trimoxazole). The combination of these drugs increases the risk of hyperkalaemia.

Concomitant use contra-indicated (see section 4.3):

Aliskiren:

In diabetic or impaired renal patients, risk of hyperkalaemia, worsening of renal function and cardiovascular morbidity and mortality increase.

Extracorporeal treatments:

Extracorporeal treatments leading to contact of blood with negatively charged surfaces such as dialysis or haemofiltration with certain high-flux membranes (e.g. polyacrylonitril membranes) and low density lipoprotein apheresis with dextran sulphate due to increased risk of severe anaphylactoid reactions (see section 4.3). If such treatment is required, consideration should be given to using a different type of dialysis membrane or a different class of antihypertensive agent.

Sacubitril/valsartan:

The concomitant use of perindopril with sacubitril/valsartan is contra-indicated as the concomitant inhibition of neprilysin and ACE may increase the risk of angioedema. Sacubitril/valsartan must not be started until 36 hours after the last dose of perindopril therapy. Perindopril therapy must not be started until 36 hours after taking the last dose of sacubitril/valsartan. (see section 4.3 and 4.4).

Concomitant use not recommended (see section 4.4):

Aliskiren:

Aliskiren is contraindicated in patients with diabetes who are receiving ARBs or ACEIs because of the increased risk of renal impairment, hyperkalaemia, hypotension

Avoid use of Tekturna with ARBs or ACEIs in patients with moderate renal impairment (GFR less than 60 ml/min)

Concomitant therapy with ACE inhibitor and angiotensin-receptor blocker:

It has been reported in the literature that in patients with established atherosclerotic disease, heart failure, or with diabetes with end organ damage, concomitant therapy with ACE inhibitor and angiotensin-receptor blocker is associated with a higher frequency of hypotension, syncope, hyperkalaemia, and worsening renal function (including acute renal failure) as compared to use of a single renin-angiotensin-aldosterone system agent. Dual blockade (e.g., by combining an ACE-inhibitor with an angiotensin II receptor antagonist) should be limited to individually defined cases with close monitoring of renal function, potassium levels, and blood pressure.

Estramustine:

Risk of increased adverse effects such as angioneurotic oedema (angioedema).

Co-trimoxazole (trimethoprim/sulfamethoxazole):

Patients taking concomitant co-trimoxazole (trimethoprim/sulfamethoxazole) may be at increased risk for hyperkalaemia (see section 4.4).

Potassium-sparing diuretics (e.g. triamterene, amiloride...), potassium salts:

Hyperkalaemia (potentially lethal), especially in conjunction with renal impairment (additive hyperkalaemic effects).

The combination of perindopril with the above-mentioned drugs is not recommended (see section 4.4). If concomitant use is nonetheless indicated, they should be used with caution and with frequent monitoring of serum potassium. For use of spironolactone in heart failure, see below.

Lithium:

Reversible increases in serum lithium concentrations and toxicity (severe neurotoxicity) have been reported during concurrent use of ACE inhibitors. The combination of perindopril with lithium is not recommended. If the combination proves necessary, careful monitoring of serum lithium levels is recommended (see section 4.4).

Concomitant use which requires special care:

Antidiabetic agents (insulins, oral hypoglycaemic agents):

Epidemiological studies have suggested that concomitant administration of ACE inhibitors and antidiabetic medicines (insulins, oral hypoglycaemic agents) may cause an increased blood-glucose lowering effect with risk of hypoglycaemia. This phenomenon appeared to be more likely to occur during the first weeks of combined treatment and in patients with renal impairment.

Non-potassium-sparing diuretics:

Patients on diuretics, and especially those who are volume and/or salt depleted, may experience excessive reduction in blood pressure after initiation of therapy with an ACE inhibitor. The possibility of hypotensive effects can be reduced by discontinuation of the diuretic, by increasing volume or salt intake prior to initiating therapy with low and progressive doses of perindopril.

In arterial hypertension, when prior diuretic therapy can have caused salt/volume depletion, either the diuretic must be discontinued before initiating the ACE inhibitor, in which case a non-potassium-sparing diuretic can be thereafter reintroduced or the ACE inhibitor must be initiated with a low dosage and progressively increased.

In diuretic-treated congestive heart failure, the ACE inhibitor should be initiated at a very low dosage, possibly after reducing the dosage of the associated non-potassium-sparing diuretic.

In all cases, renal function (creatinine levels) must be monitored during the first few weeks of ACE inhibitor therapy.

Potassium-sparing diuretics (eplerenone, spironolactone):

With eplerenone or spironolactone at doses between 12.5 mg to 50 mg by day and with low doses of

ACE inhibitors:

In the treatment of class II-IV heart failure (NYHA) with an ejection fraction <40%, and previously treated with ACE inhibitors and loop diuretics, risk of hyperkalaemia, potentially lethal, especially in case of non-observance of the prescription recommendations on this combination.

Before initiating the combination, check the absence of hyperkalaemia and renal impairment.

A close monitoring of the kalaemia and creatininemia is recommended in the first month of the treatment once a week at the beginning and, monthly thereafter.

Racecadotril:

ACE inhibitors (e.g. perindopril) are known to cause angioedema. This risk may be elevated when used concomitantly with racecadotril (a drug used against acute diarrhea).

mTOR inhibitors (e.g. sirolimus, everolimus, temsirolimus):

Patients taking concomitant mTOR inhibitors therapy may be at increased risk for angioedema (see section 4.4).

Non-steroidal anti-inflammatory medicinal products (NSAIDs) including aspirin ≥ 3 g/day:

When ACE-inhibitors are administered simultaneously with non-steroidal anti-inflammatory drugs (i.e. acetylsalicylic acid at anti-inflammatory dosage regimens, COX-2 inhibitors and non-selective NSAIDs),

attenuation of the antihypertensive effect may occur. Concomitant use of ACE-inhibitors and NSAIDs may lead to an increased risk of worsening of renal function, including possible acute renal failure, and an increase in serum potassium, especially in patients with poor pre-existing renal function. The combination should be administered with caution, especially in the elderly. Patients should be adequately hydrated and consideration should be given to monitoring renal function after initiation of concomitant therapy, and periodically thereafter.

Concomitant use which requires some care:

Gliptines (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine):

Increased risk of angio-oedema, due to dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) decreased activity by the gliptine, in patients co-treated with an ACE inhibitor.

Sympathomimetics:

Sympathomimetics may reduce the antihypertensive effects of ACE inhibitors.

Gold:

Nitritoid reactions (symptoms include facial flushing, nausea, vomiting and hypotension) have been reported rarely in patients on therapy with injectable gold (sodium aurothiomalate) and concomitant ACE inhibitor therapy including perindopril.

Linked to amlodipine

Concomitant use not recommended:

Dantrolene (infusion): In animals, lethal ventricular fibrillation and cardiovascular collapse are observed in association with hyperkalemia after administration of verapamil and intravenous dantrolene. Due to risk of hyperkalemia, it is recommended that the co-administration of calcium channel blockers such as amlodipine be avoided in patients susceptible to malignant hyperthermia and in the management of malignant hyperthermia.

Concomitant use which requires special care:

CYP3A4 inducers: Upon co-administration of known inducers of the CYP3A4, the plasma concentration of amlodipine may vary. Therefore, blood pressure should be monitored and dose regulation considered both during and after concomitant medication particularly with strong CYP3A4 inducers (e.g. rifampicin, hypericum perforatum).

CYP3A4 inhibitors: Concomitant use of amlodipine with strong or moderate CYP3A4 inhibitors (protease inhibitors, azole antifungals, macrolides like erythromycin or clarithromycin, verapamil or diltiazem) may give rise to significant increase in amlodipine exposure. The clinical translation of these PK variations may be more pronounced in the elderly. Clinical monitoring and dose adjustment may thus be required.

There is an increased risk of hypotension in patients receiving clarithromycin with amlodipine. Close observation of patients is recommended when amlodipine is co administered with clarithromycin.

Concomitant use to be taken into consideration:

The blood pressure lowering effects of amlodipine adds to the blood pressure-lowering effects of other medicinal products with antihypertensive properties.

Tacrolimus:

There is a risk of increased tacrolimus blood levels when co administered with amlodipine. In order to avoid toxicity of tacrolimus, administration of amlodipine in a patient treated with tacrolimus requires monitoring of tacrolimus blood levels and dose adjustment of tacrolimus when appropriate.

Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR) Inhibitors

mTOR inhibitors such as sirolimus, temsirolimus, and everolimus are CYP3A substrates. Amlodipine is a weak CYP3A inhibitor. With concomitant use of mTOR inhibitors, amlodipine may increase exposure of mTOR inhibitors.

Ciclosporine:

No drug interaction studies have been conducted with ciclosporine and amlodipine in healthy volunteers or other populations with the exception of renal transplant patients, where variable trough concentration increases (average 0% - 40%) of ciclosporine were observed. Consideration should be given for monitoring ciclosporine levels in renal transplant patients on amlodipine, and ciclosporine dose reductions should be made as necessary.

Simvastatin:

Co-administration of multiple doses of 10 mg of amlodipine with 80 mg simvastatin resulted in a 77% increase in exposure to simvastatin compared to simvastatin alone. Limit the dose of simvastatin in patients on amlodipine to 20 mg daily.

Others combinations:

In clinical interaction studies, amlodipine did not affect the pharmacokinetics of atorvastatin, digoxin, warfarin.

Administration of amlodipine with grapefruit or grapefruit juice is not recommended as bioavailability may be increased in some patients resulting in increased blood pressure lowering effects.

Linked to Ancavaz:

Concomitant use which requires special care:

Baclofen:

Increased antihypertensive effect. Monitor blood pressure and adapt antihypertensive dosage if necessary.

Concomitant use to be taken into consideration:

. Antihypertensive agents (such as beta-blockers) and vasodilators:

Concomitant use of these agents may increase the hypotensive effects of perindopril and amlodipine.

Concomitant use with nitroglycerine and other nitrates or other vasodilators, may further reduce blood pressure and therefore should be considered with caution.

. Corticosteroids, tetracosactide: reduction in antihypertensive effect (salt and water retention due to corticosteroids).

. Alpha-blockers (prazosin, alfuzosin, doxazosin, tamsulosin, terazosin): increased antihypertensive effect and increased risk of orthostatic hypotension.

. Amifostine: may potentiate the antihypertensive effect of amlodipine.

. Tricyclic antidepressants/antipsychotics/anaesthetics: increased antihypertensive effect and increased risk of orthostatic hypotension.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Given the effects of the individual components in this combination product on pregnancy and lactation: Ancavaz is not recommended during the first trimester of pregnancy. Ancavaz is contraindicated during the second and third trimesters of pregnancy.

Ancavaz is not recommended during lactation. A decision should therefore be made whether to discontinue nursing or to discontinue Ancavaz taking account the importance of this therapy for the mother. Unless continued ACE inhibitor therapy is considered essential, patients planning pregnancy should be changed to alternative antihypertensive treatments which have an established safety profile for use in pregnancy. When pregnancy is diagnosed, treatment with ACE inhibitors should be stopped immediately, and, if appropriate, alternative therapy should be started.

Exposure to ACE inhibitor therapy during the second and third trimesters is known to induce human foetotoxicity (decreased renal function, oligohydramnios, skull ossification retardation) and neonatal toxicity (renal failure, hypotension, hyperkalaemia) (see section 5.3).

Should exposure to ACE inhibitor have occurred from the second trimester of pregnancy, ultrasound check of renal function and skull is recommended.

Infants whose mothers have taken ACE inhibitors should be closely observed for hypotension (see sections 4.3 and 4.4).

Breast-feeding:

Linked to perindopril

Because no information is available regarding the use of perindopril during breastfeeding, perindopril is not recommended and alternative treatments with better established safety profiles during breast-feeding are preferable, especially while nursing a new born or preterm infant.

Linked to amlodipine

Amlodipine is excreted in human milk. The proportion of the maternal dose received by the infant has been estimated with an interquartile range of 3 – 7%, with a maximum of 15%. The effect of amlodipine on infants is unknown. A decision on whether to continue/discontinue breast-feeding or to continue/discontinue therapy with amlodipine should be made taking into account the benefit of breast-feeding to the child and the benefit of amlodipine therapy to the mother.

Fertility:

Linked to perindopril

There was no effect on reproductive performance or fertility.

Linked to amlodipine

Reversible biochemical changes in the head of spermatozoa have been reported in some patients treated by calcium channel blockers. Clinical data are insufficient regarding the potential effect of amlodipine on fertility. In one rat study, adverse effects were found on male fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects of Ancavaz on the ability to drive and use machines have been performed.

Amlodipine can have minor or moderate influence on the ability to drive and use machines. If patients suffer from dizziness, headache, fatigue, weariness or nausea, the ability to react may be impaired.

Caution is recommended especially at the start of treatment.

4.8 Undesirable effects

a. Summary of safety profile

The most commonly reported adverse reactions with perindopril and amlodipine given separately are: oedema, somnolence, dizziness, headache (especially at the beginning of the treatment), dysgeusia, paraesthesia, visual impairment (including diplopia), tinnitus, vertigo, palpitations, flushing, hypotension (and effects related to hypotension), dyspnoea, cough, abdominal pain, nausea, vomiting, dyspepsia, change of bowel habit, diarrhoea, constipation, pruritus, rash, exanthema, joint swelling (ankle swelling), muscle spasms, fatigue, asthenia.

4.9 Overdose

There is no information on over dosage with Ancavaz in humans.

For amlodipine, experience with intentional overdose in humans is limited.

Symptoms: available data suggest that gross over dosage could result in excessive peripheral vasodilatation and possibly reflex tachycardia. Marked and probably prolonged systemic hypotension up to and including shock with fatal outcome have been reported.

Treatment: clinically significant hypotension due to amlodipine over dosage calls for active

cardiovascular support including frequent monitoring of cardiac and respiratory function, elevation of extremities and attention to circulating fluid volume and urine output.

A vasoconstrictor may be helpful in restoring vascular tone and blood pressure, provided that there is no contraindication to its use. Intravenous calcium gluconate may be beneficial in reversing the effects of calcium channel blockade.

Gastric lavage may be worthwhile in some cases. In healthy volunteers the use of charcoal up to 2 hours after administration of amlodipine 10 mg has been shown to reduce the absorption rate of amlodipine.

Since amlodipine is highly protein-bound, dialysis is not likely to be of benefit.

For perindopril, limited data are available for over dosage in humans. Symptoms associated with the over dosage of ACE inhibitors may include hypotension, circulatory shock, electrolyte disturbances, renal failure, hyperventilation, tachycardia, palpitations, bradycardia, dizziness, anxiety, and cough.

The recommended treatment of over dosage is intravenous infusion of normal saline solution. If hypotension occurs, the patient should be placed in the shock position. If available, treatment with angiotensin II infusion and/or intravenous catecholamines may also be considered. Perindopril can be removed from the systemic circulation by haemodialysis (see section 4.4). Pacemaker therapy is indicated for treatment-resistant bradycardia. Vital signs, serum electrolytes and creatinine concentrations should be monitored continuously.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: ACE inhibitors and calcium channel blockers, ATC code: C09BB04.

Perindopril:

Mechanism of action

Perindopril is an inhibitor of the enzyme that converts angiotensin I into angiotensin II (Angiotensin Converting Enzyme ACE). The converting enzyme, or kinase, is an exopeptidase that allows conversion of angiotensin I into the vasoconstrictor angiotensin II as well as causing the degradation of the vasodilator bradykinin into an inactive heptapeptide. Inhibition of ACE results in a reduction of angiotensin II in the plasma, which leads to increased plasma renin activity (by inhibition of the negative feedback of renin release) and reduced secretion of aldosterone. Since ACE inactivates bradykinin, inhibition of ACE also results in an increased activity of circulating and local kallikrein-kinin systems (and thus also activation of the prostaglandin system). It is possible that this mechanism contributes to the blood pressure-lowering action of ACE inhibitors and is partially responsible for certain of their side effects (e.g. cough).

Perindopril acts through its active metabolite, perindoprilat. The other metabolites show no inhibition of ACE activity in vitro.

5.2 Pharmacokinetic properties

The rate and extent of absorption of perindopril and amlodipine from Ancavaz are not significantly different, respectively, from the rate and extent of absorption of perindopril and amlodipine from individual tablet formulations.

Perindopril:

Absorption

After oral administration, the absorption of perindopril is rapid and the peak concentration is achieved within 1 hour. The plasma half-life of perindopril is equal to 1 hour.

Perindopril is a prodrug. Twenty seven percent of the administered perindopril dose reaches the bloodstream as the active metabolite perindoprilat. In addition to active perindoprilat, perindopril yields

five metabolites, all inactive. The peak plasma concentration of perindoprilat is achieved within 3 to 4 hours.

As ingestion of food decreases conversion to perindoprilat, hence bioavailability, perindopril arginine should be administered orally in a single daily dose in the morning before a meal.

It has been demonstrated a linear relationship between the dose of perindopril and its plasma exposure.

Distribution

The volume of distribution is approximately 0.2 l/kg for unbound perindoprilat. Protein binding of perindoprilat to plasma proteins is 20%, principally to angiotensin converting enzyme, but is concentration-dependent.

Elimination

Perindoprilat is eliminated in the urine and the terminal half-life of the unbound fraction is approximately 17 hours, resulting in steady-state within 4 days.

Elderly, Heart Failure, Renal Failure

Elimination of perindoprilat is decreased in the elderly, and also in patients with heart or renal failure (see section 4.2). Therefore, the usual medical follow-up will include frequent monitoring of creatinine and potassium.

Hepatic impairment

Dialysis clearance of perindoprilat is equal to 70 ml/min.

Perindopril kinetics are modified in patients with cirrhosis; hepatic clearance of the parent molecule is reduced by half. However, the quantity of perindoprilat formed is not reduced and therefore no dosage adjustment is required (see sections 4.2 and 4.4).

Amlodipine:

Absorption, distribution, plasma protein binding

After oral administration of therapeutic doses, amlodipine is well absorbed with peak blood levels between 6-12 hours post dose. Absolute bioavailability has been estimated to be between 64 and 80%. The volume of distribution is approximately 2 l/kg. In vitro studies have shown that approximately 97.5% of circulating amlodipine is bound to plasma proteins.

The bioavailability of amlodipine is not affected by food intake.

Biotransformation/Elimination

The terminal plasma elimination half-life is about 35-50 hours and is consistent with once daily dosing. Amlodipine is extensively metabolised by the liver to inactive metabolites with 10% of the parent compound and 60% of metabolites excreted in the urine.

Elderly

The time to reach peak plasma concentrations of amlodipine is similar in elderly and younger subjects. Amlodipine clearance tends to be decreased with resulting increases in AUC and elimination half-life in elderly patients. Increases in AUC and elimination half-life in patients with congestive heart failure were as expected for the patient age group studied.

Hepatic impairment:

Very limited clinical data are available regarding amlodipine administration in patients with hepatic impairment. Patients with hepatic insufficiency have decreased clearance of amlodipine resulting in a longer half-life and an increase in AUC of approximately 40-60%.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Microcrystalline cellulose (PH102)

Lactose monohydrate

Magnesium stearate

Colloidal Silicone Dioxide (Aerosol 200)

Coat composition

Ancavaz 5mg/5mg Instant coat EMB (yellow colour)

Ancavaz 5mg/10mg Instant coat EMB (Pink colour)

Ancavaz 10mg/5mg Instant coat EMB (Green colour)

Ancavaz 10mg/10mg Instant coat EMB (Purple colour)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

Store at temperature not exceeding 30°C in dry place away from light

6.5 Nature and contents of container

Carton box containing 1, 2 or 3 (Al/Al) strips each of 10 film coated tablets + inner leaflets

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Manufactured by: Atco pharma for pharmaceutical industries for Zeta pharma

