

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PERDUO 4 /1,5 mg SR film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Perindopril erbumin	4,0mg (4,164 mg Perindopril erbumin monohidrat'a eşdeğer)
İndapamid	1,5 mg

Yardımcı maddeler:

Mannitol DC (E421)	86,636 mg
Sodyum nişasta glikolat	6,000 mg
Anhidr sodyum karbonat	0,500 mg
Laktoz DC	30,000 mg
Laktoz powder	85,000 mg
Lesitin (soya) (E322)	0,21 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

SR Film Kaplı Tablet

Beyaz, yuvarlak SR film kaplı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

PERDUO SR, tek başına perindopril ile kontrol altına alınamayan esansiyel hipertansiyonun tedavisinde kullanılmaktadır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Genel doz tercihen sabahları aç karnına olmak üzere günde tek doz PERDUO SR film tablettir.

Klinik olarak uygun olduğu durumlarda, monoterapiden doğrudan PERDUO SR film tablete geçiş yapılabilir.

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

İleri derece böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <30 ml/dak) PERDUO SR kontrendikedir.

Hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30-60 ml/dak) serbest kombinasyonun uygun dozajı ile tedaviye başlanması tavsiye edilir.

Kreatinin klerensi 60 ml/dak'a eşit veya yukarı olan hastalarda pozolojiyi değiştirmek gerekmez.

Normal tıbbi kontrol olarak kreatinin ve potasyumun periyodik takibi gerekir (Bkz. bölüm 4.4 "Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri).

Karaciğer yetmezliği:

İleri derece karaciğer yetmezliği olan hastalarda PERDUO SR kontrendikedir. Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda pozolojiyi değiştirmek gerekmez.

(Bkz. bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Perindoprilin çocuklar ve ergenler üzerinde tek başına veya kombinasyon şeklinde etkinliği ve güvenilirliği ortaya koyulmamıştır. Bu nedenle PERDUO SR çocuklar ve ergenlik çağındaki gençler tarafından kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda tedaviye kan basıncı ve böbrek fonksiyonlarının kontrol edilmesinden sonra uygun dozajı ile başlanır (Bkz. bölüm 4.4 "Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri).

4.3. Kontrendikasyonlar

Bu ilaç aşağıdaki durumlarda KESİNLİKLE KULLANILMAMALIDIR:

Perindopril ile ilişkili:

- Perindopril'e veya herhangi diğer bir ADE inhibitörüne aşırı duyarlılık
- Önceden ADE inhibitör tedavisi ile ilişkili görülen anjiyönötik ödem (Quincke ödemi) hikayesi
- Kalıtsal veya idiopatik anjiyönötik ödem
- Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde (Bkz. bölüm 4.4 ve 4.6)

İndapamid ile ilişkili:

- İndapamid veya diğer sülfamidlere aşırı duyarlılık
- İleri derece böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 ml/dak)
- Karaciğer ensefalopatisi
- İleri derece karaciğer yetmezliği
- Düşük potasyum düzeyleri (hipokalemi)

Genel bir kural olarak, bu ilacın torsades de pointes'e neden olan non-antiaritmik ilaçlarla kombine olarak kullanımı önerilmemektedir (Bkz. bölüm 4.5)

- Emzirme (Bkz. bölüm 4.6).

PERDUO SR ile ilişkili:

- Yardımcı maddelerine karşı aşırı duyarlılık

Yeterli veri bulunmadığı için, PERDUO SR'nin aşağıdaki durumlarda kullanımı önerilmemektedir:

- Diyaliz hastalarında
- Tedavi edilmemiş dekompanse kalp yetmezliği olan hastalarda.

PERDUO SR soya yağı ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan hastalar, bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Özel uyarılar:

Perindopril ve indapamidde ortak:

Lityum:

Lityum ile perindopril ve indapamid kombinasyonu genel olarak tavsiye edilmemektedir. (Bkz. bölüm 4.5).

Perindopril ile ilişkili:

Nötropeni/Agranülositoz/Trombositopeni/Anemi

ADE inhibitörleri kullanan hastalarda nötropeni/agranülositoz, trombositopeni ve anemi vakaları rapor edilmiştir. Böbrek fonksiyonları normal olan ve başka komplikasyonlar bulunmayan hastalarda nötropeni çok nadir görülür. Kolajen vasküler hastalığı olan, immünoşüpresan tedavisi gören, allopurinol veya prokainamid kullanan veya bu komplikasyonların birlikte görüldüğü hastalarda, özellikle önceden böbrek fonksiyonlarında sorun varsa, perindopril çok dikkatli kullanılmalıdır. Bu tür hastaların bazılarında ciddi enfeksiyonlar gelişmiş ve birkaç vakada yoğun

antibiyotik tedavisine cevap alamamıştır. Bu tür hastalarda perindopril kullanıldığı takdirde periyodik beyaz kan hücre sayımı yapılması tavsiye edilmektedir ve hastalara, herhangi bir enfeksiyon olduğunda (örn. boğaz ağrısı, ateş) hemen bildirmeleri gerektiği anlatılmalıdır.

Hipersensitivite/Anjiyonörotik Ödem (Quincke Ödemi):

Perindoprilin de aralarında bulunduğu ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda, nadiren yüzde, ekstremitelerde, dudaklarda, dilde, glottiste ve/veya larinkste anjiyonörotik ödem görülebildiği bildirilmiştir. Bu durum tedavi sırasında herhangi bir zamanda görülebilmektedir. Böylesi vakalarda perindopril tedavisi derhal kesilmeli ve hasta ödem ortadan kaybolana dek yakın gözlem altına alınmalıdır.

Ödemin yalnızca yüz ve dudakları etkilediği hallerde, semptomları gidermek üzere antihistaminik ajanlar kullanılabilir de genellikle tedavisiz düzelir.

Anjiyonörotik ödem larinks ödemi ile birlikte ise öldürücü olabilir. Dil, glottis veya larinks etkilenmişse bu havayollarında tıkanmaya neden olabilir. Bu durumda derhal 1/1000'lik subkutanöz adrenalin enjeksiyonu (0.3 - 0.5 ml) yapılmalı ve diğer uygun tedaviler başlatılmalıdır.

ADE inhibitörü kullanan siyah hastalarda, siyah olmayan hastalara oranla daha fazla anjiyoödem vakası bildirilmiştir. Diğer ADE inhibitörleriyle de olduğu gibi, Perindopril kan basıncını düşürmede siyah insanlarda, siyah olmayan insanlarda olduğundan daha az etkilidir, bu da büyük olasılıkla hipertansif olan siyah popülasyonda düşük renin seviyelerinin daha sık görülmesine bağlıdır.

Önceden ADE inhibitör tedavisi ile ilişkili olmayan anjiyoödem öyküsü bulunan hastalarda, ADE inhibitörü tedavisi ile anjiyoödem oluşma riski yüksektir (Bkz. bölüm 4.3).

ADE inhibitörü kullanan hastalarda nadiren intestinal anjiyoödem bildirilmiştir. Bu hastalarda karın ağrısı (kusma veya bulantı ile birlikte veya olmaksızın) görülmüştür; bazı vakalarda öncesinde gelişen fasiyal anjiyoödem görülmemiş ve C-1 esteraz seviyeleri normal seyretmiştir. Anjiyoödem teşhisi abdominal CT tarama, veya ultrason veya cerrahi müdahale sonucu konulmuş ve ADE inhibitörü tedavisi kesildikten sonra semptomlar kaybolmuştur. Karın ağrısı şikayeti olan ADE inhibitörü kullanan hastaların ayırıcı tanısına intestinal anjiyoödem dahil edilmelidir.

Desensitizasyon Sırasında Anafilaktik Reaksiyonlar:

Hymenoptera (arı, eşekarısı) venom desensitizasyon tedavisi uygulanan hastalarda ADE inhibitörleri ile tedavi sırasında nadir olarak hayatı tehlikeye sokabilecek anafilaktik reaksiyonlar gözlemlenmiştir. Desensitizasyon uygulanan alerji hastalarında ADE inhibitörü çok dikkatli olarak başlatılmalı ve venom immünoterapisi uygulanan hastalarda kullanılmamalıdır.

Hem ADE inhibitörü tedavisi hem de desensitizasyon gereken hastalarda en azından geçici olarak ADE inhibitörü tedavisine 24 saat ara vermek, bu reaksiyonların meydana gelmesini engellemiştir.

LDL aferezi sırasında anafilaktik reaksiyonlar:

Dekstran sülfat emilimi yoluyla düşük yoğunlukta lipoprotein aferezi ile diyaliz sırasında ADE inhibitörü alan hastalarda nadiren hayatı tehlikeye sokabilecek anafilaktik reaksiyonlar gözlemlenmiştir. Hem ADE inhibitörü tedavisi hem de düşük yoğunlukta lipoprotein aferezi gereken hastalarda en azından geçici olarak her aferez öncesinde, ADE inhibitörü tedavisine ara vermek, bu reaksiyonların meydana gelmesini engellemiştir.

Hemodiyaliz hastaları:

Yüksek geçirgenlikte membran (örn. AN 69®) ile diyaliz sırasında ADE inhibitörü alan hastalarda anafilaktik reaksiyonlar görüldüğü bildirilmiştir. Bu hastaların diyalizinde farklı bir membran veya farklı sınıf bir antihipertansif ilaç kullanılmalıdır.

Potasyum tutucu diüretikler, potasyum tuzları:

Perindopril ile potasyum tutucu diüretikler ve potasyum tuzlarının kombinasyonu genellikle tavsiye edilmemektedir (Bkz. bölüm 4.5)

Gebelik ve laktasyon:

Gebelik sırasında ADE inhibitörü ile tedaviye başlanmamalıdır. Perindopril ile sürekli tedavinin gerekli görüldüğü haller dışında gebelik planlayan hastalar, gebelikte kullanımına ilişkin güvenilirlik profili bulunan alternatif bir antihipertansif tedaviye başlamalıdır. Gebelik teşhisi konduğunda ADE inhibitörü tedavisi hemen kesilmeli ve uygunsa alternatif tedaviye başlanmalıdır (bkz. bölüm 4.3 ve 4.6). Emzirme dönemi sırasında perindopril kullanımı önerilmemektedir.

İndapamid ile ilişkili:

Karaciğer hastalığı bulunan hastalarda tiazid diüretikler ve tiazid benzeri diüretikler karaciğer ensefalopatisine yol açabilir. Bu hastalarda diüretik uygulaması derhal kesilmelidir.

Fotosensitivite:

Tiazid ve tiazid benzeri diüretiklerin kullanımına ilişkin fotosensitivite reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Tedavi sırasında fotosensitivite reaksiyonu görüldüğü takdirde tedavi kesilmelidir. Eğer tekrar diüretik kullanımı gerekli görülürse, maruz kalan bölgelerin güneş veya yapay UVA ışınlarından korunması önerilmektedir.

Özel kullanım önlemleri

Perindopril ve indapamidde ortak:

Böbrek Yetmezliği:

İleri derece böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 30 ml/dak) kontrendikedir.

Önceden bariz böbrek lezyonu bulunmamasına rağmen, biyolojik tarama sonucu fonksiyonel böbrek yetmezliği tespit edilen bazı hipertansif hastalarda tedavi kesilmeli ve daha sonra tedaviye tekrar ya düşük bir dozla ya da bileşenlerinin biri ile başlanmalıdır.

Bu hastalarda, güncel tıbbi uygulama, tedavinin 2. haftasından sonra ve terapötik stabilite dönemi boyunca her iki ayda bir, potasyum ve kreatinin seviyelerinin periyodik kontrolü yönündedir. Böbrek yetmezliği daha çok, ileri derecede kalp yetmezliği veya böbrek arter stenozu olan hastalarda gözlemlenmektedir.

İlaç, iki taraflı böbrek arter stenozu veya tek taraflı çalışan böbrek vakalarında genellikle tavsiye edilmemektedir. Semptomatik kalp yetmezliği olan hastalarda, ADE inhibitörleri ile başlanan tedavide hipotansiyon böbrek fonksiyonların daha da bozulmasına sebep olabilir. Bu durumlarda, genellikle geri döndürülebilir akut böbrek yetmezliği gözlenmiştir.

Hipotansiyon ve Su-Tuz Kaybı:

Daha önceden sodyum kaybı (özellikle de böbrek arter stenozu) olan hastalarda ani hipotansiyon riski bulunmaktadır. Bu nedenle araya giren ishal ve kusma nöbetleri ile meydana gelen su ve tuz kaybının klinik belirtileri sistematik olarak araştırılmalıdır. Bu tür hastalarda plazma elektrolit düzeyleri düzenli olarak izlenmelidir.

Eğer hipotansiyon gerçekleşirse, hasta yatar hale getirilmeli ve gerekirse, intravenöz yoldan 9 mg/ml (%0.9) sodyum klorür verilmelidir. Geçici hipotansiyon tedavinin devamı açısından bir kontrendikasyon oluşturmaz. Tatmin edici düzeyde kan volümü ve kan basıncı sağlandıktan

sonra, tedaviye tekrar ya daha azaltılmış bir dozla ya da bileşenlerinin yalnızca biri ile başlanabilir.

Potasyum Düzeyleri:

Perindopril ve indapamid kombinasyonu, özellikle diyabet veya böbrek yetmezliği olan hastalarda potasyum düzeylerinin düşmesini engellemez. Diüretik içeren bütün antihipertansif ilaçlarla olduğu gibi, plazma potasyum düzeylerinin düzenli olarak izlenmesi gereklidir.

Perindopril ile ilişkili:

Öksürük:

ADE inhibitör kullanımı ile kuru bir öksürük ortaya çıkabildiği bildirilmiştir. Bu, ilacın verildiği sürece devam eden ve ilaç kesilince kaybolan bir öksürüktür. Bu semptomun varlığında iyatrojenik bir etyoloji düşünülmelidir. Eğer ADE inhibitörü tedavisinin vazgeçilemez olduğu kararına varılmışsa, tedavinin sürdürülmesi düşünülebilir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklar ve ergenlik çağındaki gençler üzerinde perindoprilin tek başına veya kombinasyon şeklinde etkililiği ve güvenliliği ortaya konmamıştır.

Hipotansiyon ve/veya Böbrek Yetmezliği Riski (Kalp Yetmezliği, Su-Tuz kaybı, vs. Olan Hastalarda):

Başlangıçtaki kan basıncı düşük olan hastalarda, renal arter stenozu, konjestif kalp yetmezliği veya ödemli ve asitli sirozda belirgin su-tuz kaybı durumlarında (tuz kısıtlayıcı katı rejim veya uzamış diüretik tedavisi) renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminde belirgin uyarılma gözlenmiştir. Bu nedenle, bu sistemin bir ADE inhibitörü ile baskılanması, özellikle ilk uygulama sırasında ve tedavinin ilk iki haftasında kan basıncında ani bir düşüşe yol açabilir ve/veya bazen akut olabilen fonksiyonel böbrek yetmezliği olarak ortaya çıkan kreatinin düzeylerinde artışa yol açabilir; ancak bu ikincisi oldukça nadirdir ve ortaya çıkması için gereken süre oldukça değişkendir.

Bu nedenle, bu tür hastalarda tedavi daha düşük doz ile başlamalı ve yavaş yavaş artırılmalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Tedaviye başlanmadan önce böbrek fonksiyonları ve potasyum düzeyleri incelenmelidir. Başlangıç dozu, özellikle su-tuz kaybı olan hastalarda, kan basıncında ortaya çıkabilecek ani düşüşü önlemek için, kan basıncındaki yanıtı göre ayarlanmalıdır.

Bilinen Ateroskerozu Olan Hastalar:

Bütün hastalarda hipotansiyon riski bulunmaktadır, ancak iskemik kalp hastalığı veya serebral dolaşım yetmezliği bulunan hastalara özel dikkat gösterilmeli ve tedaviye daha düşük dozla başlanmalıdır. Perindopril ile tedavinin ilk ayında stabil olmayan angina pektoris (major veya değil) görülmesi halinde tedaviye devam etmeden önce dikkatli bir fayda/risk değerlendirmesi yapılmalıdır.

Renovasküler Hipertansiyon:

Renovasküler hipertansiyonun tedavisi revaskülarizasyondur. Bununla beraber, ADE inhibitörleri cerrahi için bekleyen veya cerrahi girişimin mümkün olmadığı renovasküler hipertansiyon hastalarında yararlı olabilir.

Bilinen renal arter stenozu olan veya şüphe edilen hastalara PERDUO SR yazıldığı durumlarda bazı hastalarda tedavinin kesilmesi ile düzelecek bir böbrek yetmezliği gelişebileceğinden, tedavi hastanede daha düşük bir dozla başlatılmalı ve böbrek fonksiyonları ile potasyum düzeyleri yakından izlenmelidir.

Risk Altındaki Diğer Gruplar:

İleri derece kalp yetmezliği olan (Evre IV) hastalarda veya insüline bağımlı diyabeti olan hastalarda (artmış potasyum düzeylerine kendiliğinden eğilim), tedavi yakın tıbbi gözlem altında ve daha düşük bir dozla başlatılmalıdır. Koroner yetmezliği olan hipertansif hastalarda beta bloker tedavisi kesilmemelidir: ADE inhibitörü beta blokere eklenmelidir.

Anemi:

Böbrek transplantasyonu geçirmiş veya diyalize girmekte olan hastalarda, hemogloblin düzeylerinde düşüşle birlikte (ki başlangıç değerleri yüksek olduğundan düşüş daha da belirgin olacaktır) anemi görülmüştür. Bu etkinin doza bağımlı olduğu düşünülmemektedir, ancak anjyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin etki mekanizmasına bağlı olabilir.

Bu azalma hafiftir, 1-6 ay içinde gelişir ve sonra stabil kalır. Tedavinin kesilmesiyle geri dönüşümlüdür. Böyle hastalarda düzenli hematolojik incelemeler yapılarak tedaviye devam edilebilir.

Diyabetik hastalar:

Daha önce oral antidiyabetikler veya insülin tedavisi gören diyabetik hastaların glisemi düzeyleri ADE inhibitörü ile tedavinin ilk ayında yakından takip edilmelidir.

Etnik farklılıklar:

Diğer ADE inhibitörlerinde olduğu gibi, perindopril, muhtemelen siyah hipertansif popülasyonda düşük-renin düzeylerinin yüksek prevalansı nedeniyle siyah insanlarda, siyah olmayanlara oranla, kan basıncını düşürmede daha az etkilidir.

Ameliyat / anestezi:

ADE inhibitörleri, özellikle uygulanan anestetik hipotansiyon potansiyeline sahip bir madde ise anestezi verildiğinde hipotansiyona yol açabilirler. Bu nedenle, perindopril gibi uzun etkili ADE inhibitörlerinin mümkünse ameliyattan önceki akşam kesilmesi önerilmektedir.

Aortik veya mitral valf stenozu / hipertrofik kardiyomiyopati:

Diğer ADE inhibitörleri ile olduğu gibi, aort darlığı ve hipertrofik kardiyomiyopati gibi sol ventrikül çıkışında tıkanma olan ve mitral kapak darlığı olan hastalarda PERDUO SR dikkatle verilmelidir.

Karaciğer yetmezliği:

Nadir olarak ADE inhibitörleri kolestatik sarılık ile başlayan, süratle kötüleşen hepatik nekroza dönüşen ve bazen ölüme sonuçlanan sendroma yol açabilir. Bu sendromun mekanizması anlaşılammıştır. ADE inhibitörleri kullanan ve sarılık veya hepatik enzimlerinde belirgin artış görülen hastaların ADE inhibitörü kullanımını kesmeleri ve uygun medikal tedavi görmeleri gerekmektedir (Bkz. bölüm 4.8).

Hiperkalemi:

Perindoprilin de dahil olduğu ADE inhibitörleri ile tedavi gören bazı hastalarda serum potasyumda artış gözlenmiştir. Hiperkalemi gelişmesine neden olan risk faktörleri: böbrek yetmezliği, böbrek fonksiyonlarının bozulması, yaş (>70), diyabet, eklenen olaylar, özellikle dehidrasyon, akut kardiyak dekompanasyon, metabolik asidoz ve potasyum tutucu diüretikler, potasyum süplemanları veya tuz yerine geçen potasyum içeren ilaçların birlikte kullanımı veya serum potasyum artışına yol açan başka ilaçlar (örneğin heparin) kullanan hastalar. Özellikle böbrek fonksiyonları sorunlu olan hastalarda potasyum tutucu diüretikler, potasyum süplemanları veya tuz yerine geçen potasyum içeren ilaçların birlikte kullanımı, serum potasyum düzeylerinde önemli bir artışa neden olur. Hiperkalemi ciddi, bazen fatal aritmiye yol açabilir. Yukarıda belirtilen ilaçların birlikte kullanımının gerekli görüldüğü durumlarda serum potasyumun düzenli olarak izlenmesi tavsiye edilmektedir (Bkz. bölüm 4.5).

İndapamid ile ilişkili:

Su ve Tuz Dengesi:

Sodyum Düzeyleri:

Sodyum düzeyleri tedaviye başlanmadan önce ve daha sonra da düzenli aralıklarla ölçülmelidir. Bütün diüretik tedavileri sodyum düzeylerinde düşüğe neden olabilir ve bu durum ciddi sonuçlar doğurabilir. Başlangıçta sodyum azalması asemptomatik olabilir, bu nedenle düzenli aralarla ölçülmesi önemlidir. Bu ölçümler, yaşlı veya sirozlu hastalar gibi daha yüksek risk altındaki hastalarda daha sık tekrarlanmalıdır (Bkz. bölüm 4.8 ve 4.9).

Potasyum Düzeyleri:

Tiazid diüretikler ve tiazide bağlı diüretiklerin kullanımı sırasında potasyum kaybı ile birlikte hipokalemi önemli bir tehlikedir. Azalmış potasyum düzeylerinin (< 3.4 mmol/L) ortaya çıkma riski, birden fazla ilaç alıyor olsun veya olmasın, yaşlılar ve beslenme yetmezliği olan hastalar, ödem ve asitli siroz hastaları, koroner hastaları ve kalp yetmezliği bulunan hastalar gibi yüksek riskli hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır. Hipokalemi bu tür vakalarda kalp glikozidlerinin kalp toksisitesini ve ritim bozuklukları riskini artırır.

Uzun QT aralığı ile başvuran hastalar, kaynağı ister konjenital, ister iyatrojenik olsun, artmış risk altındadırlar. Hipokalemi, bradikardide olduğu gibi, ileri derece ritim bozukluklarını, özellikle fatal bir durum olabilen "torsades de pointes"i ortaya çıkaran bir faktör olabilir.

Bütün hastalarda potasyum düzeylerinin çok sık takibi gereklidir. Plazma potasyum düzeylerinin ilk ölçümü tedavinin başlanmasından sonraki ilk hafta içinde yapılmalıdır.

Eğer düşük potasyum düzeyi saptanırsa düzeltilmesi gerekir.

Kalsiyum Düzeyleri:

Tiazid diüretikler ve tiazide bağlı diüretikler idrarla kalsiyum atılımını azaltabilirler ve kalsiyum düzeylerinde hafif ve geçici bir artışa yol açabilirler. Belirgin derecede yüksek kalsiyum düzeyleri ise henüz tanısı konmamış hiperparatiroidizm ile ilişkili olabilir. Bu hastalarda, paratiroid işlevleri araştırılmadan önce tedavi kesilmelidir.

Kan Şekeri:

Diyabetik hastalarda özellikle potasyum düzeyleri düşükse, kan şekerinin izlenmesi yaşamsal önem taşır.

Ürik Asit:

Ürik asit düzeyi yükselmiş olan hastalarda gut gelişme eğilimi artmış olabilir.

Böbrek Fonksiyonları ve Diüretik Fonksiyonlar:

Tiazid diüretikler ve tiazide bağlı diüretikler, sadece böbrek fonksiyonları normale veya yalnızca hafifçe bozulmuşsa tam etkilidirler (erişkin biri için kreatinin düzeyleri < yaklaşık 25 mg/L, yani < 220 µmol/L). Yaşlı hastalarda, kreatinin değerleri hastanın yaş, ağırlık ve cinsiyetine göre Cockcroft formülü doğrultusunda ayarlanmalıdır:

$$Cl_{Cr} = (140 - \text{yaş}) \times \text{ağırlık} / 0.814 \times \text{kan kreatinini}$$

yaş, yıl olarak

ağırlık, kg olarak

kan kreatinini, mikromol / l olarak ifade edilmektedir.

Bu formül yaşlı erkekler içindir ve kadınlar için sonuç 0.85 ile çarpılmalıdır.

Tedavinin başlangıcında, diüretik tarafından yaratılan su ve tuz kaybından kaynaklanan hipovolemi, glomerul filtrasyonunda azalmaya yol açar. Bu da kan üre ve kreatinin düzeylerinde artışa yol açabilir. Bu fonksiyonel böbrek yetmezliği geçicidir ve böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda herhangi bir önemi yoktur. Bununla beraber, önceden var olan böbrek yetmezliğini kötüleştirir.

Atletler:

Atletler, bu ilacın testlerde pozitif sonuç verebilecek bir aktif madde içerdiği konusunda bilgili ve dikkatli olmalıdır.

Uzun QT sendromu/Torsades de Pointes:

Uzun QT sendromu/Torsades de Pointes'e neden olabilir. Bu nedenle tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzamış QT sendromu veya Torsades de Pointes hastalarında kullanılmamalıdır.

Mannitol uyarısı

PERDUO SR 86,636 mg mannitol içermektedir. Dozu nedeniyle herhangi bir uyarı gerektirmemektedir.

Sodyum uyarısı

PERDUO SR, her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

Laktoz uyarısı

PERDUO SR 115,000 mg laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Perindopril ve indapamidde ortak:

ÖNERİLMİYEN kombinasyonlar:

Lityum: ADE inhibitörü ile lityumun birlikte kullanımı sırasında kanda lityum yoğunluğunda ve toksisitede tersine çevrilebilir artışlar bildirilmiştir. Tiazid diüretiklerin ADE inhibitörleri ile birlikte kullanımı da, ileride lityum seviyelerinin ve lityum toksisitesi riskinin artmasına yol açabilir. Perindopril ve indapamid kombinasyonunun lityum ile birlikte kullanılması tavsiye edilmez, ancak bir ADE inhibitörü ve bir potasyum tutucu diüretik kullanımı kaçınılmaz ise, lityum düzeylerinin yakından takibi ve doz ayarlanması gereklidir (Bkz. bölüm 4.4).

Kullanımı sırasında özel dikkat gerektiren kombinasyonlar:

- Baklofen: Antihipertansif etkiyi güçlendirir. Gerekirse kan basıncının izlenmesi ve antihipertansif dozun ayarlanması gereklidir.

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

Kullanımı sırasında dikkat gerektiren kombinasyonlar:

- İmipramin gibi antidepresanlar (trisiklik), nöroleptikler: antihipertansif etkinin artması ve ortostatik hipotansiyon riski (aditif etki)

- Kortikosteroidler, tetrakosaktidler: antihipertansif etkinin azalması (kortikosteroidlere bağlı su ve tuz tutulması)

- Diğer antihipertansif maddeler: perindopril/indapamid kombinasyonu ile diğer bir antihipertansif maddenin kullanılması ilave olarak kan basıncının düşmesine yol açabilir.

- Sempatomimetikler ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkisini azaltabilmektedir.

Perindopril ile ilişkili:

ÖNERİLMİYEN kombinasyonlar:

Potasyum tutucu diüretikler (spironolakton, triamteren, tek başına veya kombinasyon halinde, vs), potasyum (tuzları): ADE inhibitörleri diüretiklere bağlı potasyum kaybını azaltır. Spironolakton, triamteren gibi potasyum tutucu diüretikler veya amilorid, potasyum süplemanları veya tuz yerine kullanılan potasyum içeren maddeler potasyum serumunda önemli artışlara yol açabilmektedir (öldürücü olabilir). Belgelenmiş hipokalemi nedeniyle beraber kullanım gerekiyorsa özellikle dikkat edilmeli, serum potasyum sık sık izlenmeli ve elektrokardiyogram (EKG) çekilmelidir.

Kullanımı sırasında özel dikkat gerektiren kombinasyonlar:

- Antidiyabetik ajanlar (insülin, hipoglisemik sulfonilüreler): ADE inhibitörlerinin kullanımı, insülin veya hipoglisemik sulfonilüreleri kullanan hastalarda hipoglisemi etkilerini artırabilir. Bu durum kaptopril ve enalapril ile rapor edilmiştir. Hipoglisemik nöbetlerin ortaya çıkması nadirdir (glukoz toleransında artma sonucu insülin gereksiniminin azalması).

Kullanımı sırasında dikkat gerektiren kombinasyonlar:

- Allopurinol, sitostatik veya immünosüpresan ajanlar, kortikosteroidler (sistemik yol) veya prokainamid: ADE inhibitörüne eşlik eden kullanımda, lökopeni riskinin artışına sebep olabilir.

- Anestezikler: ADE inhibitörleri bazı anestezik ilaçların hipotansif etkilerini güçlendirebilmektedir.

- Diüretikler (tiazid veya loop diüretikler): Yüksek doz diüretikler ile ön tedavi, terapiye perindopril ile başlandığı takdirde hacim kaybına ve hipotansiyon riskine neden olabilmektedir.

- Altın tuzları: Enjekte edilen altın tuzu (sodyum orotiomalat) ve beraberinde perindopril dahil ADE inhibitör tedavisi gören hastalarda nadiren nitritoid reaksiyonlar (semptomlar: yüzde kızartı, bulantı, kusma ve hipotansiyon) bildirilmiştir.

İndapamid ile ilişkili:

ÖNERİLMİYEN kombinasyonlar:

- Sultoprid: artan ventriküler aritmi riski, özellikle torsades de pointes (hipokalemi bu advers etkinin oluşmasını mümkün kılar) (Bakınız bölüm 4.4)

Kullanımı sırasında özel dikkat gerektiren kombinasyonlar:

- "Torsades de pointes" oluşturan ilaçlar: Hipokalemi riski nedeniyle indapamid, IA sınıfı anti aritmik maddeler (kinidin, hidrokinidin, dizopiramid), sınıf III anti aritmik maddeler (amiodaron, dofetilid, ibutilid, bretilyum, sotalol); bazı nöroleptikler (klorpromazin, siyamemazin,

levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin), benzamidler (amisülprid, sülpirid, tiaprid), butirofenonlar (droperidol, haloperidol), diğer nöroleptikler (pimozid); bepridil, sisaprid, difemanil, iv eritromisin, halofantrin, mizolastin, moksifloksasin, pentamidin, sparfloksasin, iv vinkamin, metadon, astemizol, terfenadin gibi diğer maddeler gibi torsades de pointes'e neden olan ilaçlarla birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Düşük potasyum seviyeleri önlenmeli ve gerekirse düzeltilmelidir: QT aralığı izlenmelidir.

- Potasyum düşürücü ajanlar: amfoterisin B (iv yolla verilen), glukokortikoidler ve mineralokortikoidler (sistemik yolla verilen), tetrakosaktid, uyarıcı laksatifler: Düşük potasyum düzeyleri riski artar (aditif etki). Potasyum düzeyleri yakından izlenmeli ve gerekiyorsa düzeltilmeli; özellikle kalp glikozidlerinin de kullanıldığı hastalarda dikkat edilmelidir. Uyarıcı olmayan laksatifler kullanılmalıdır.

- Kalp glikozidleri: Düşük potasyum düzeyleri kalp glikozidlerinin toksik etkilerini artırır. Potasyum düzeyleri ve EKG yakından izlenmeli ve gerekiyorsa tedavi tekrar gözden geçirilmelidir.

Kullanımı sırasında dikkat gerektiren kombinasyonlar:

- Metformin: Metformine bağlı, muhtemelen diüretiklerle özellikle de kıvrım diüretikleri ile ilişkili fonksiyonel böbrek yetmezliğinin neden olduğu laktik asidoz. Kreatinin düzeyleri erkeklerde 15 mg/L (135 mikromol/L), kadınlarda 12 mg/L (110 mikromol/L) düzeyini geçerse metformin kullanılmamalıdır.

- İyot bazlı kontrast maddeler: Diüretiklere bağlı dehidratasyon oluştuğunda, özellikle yüksek dozlarda iyot bazlı kontrast maddeler kullanılırsa, böbrek yetmezliği riskinde artış söz konusudur. İyot bazlı kontrast maddeler uygulanmadan önce yeterli sıvı alımı sağlanmalıdır.

- Kalsiyum (tuzları): İdrarla kalsiyum atılımının azalmasına bağlı olarak kalsiyum düzeylerinde artış riski.

- Siklosporin, takrolimus: Dolaşımdaki siklosporin düzeylerinde değişiklik olmaksızın, hatta su ve tuz kaybı da olmaksızın, artmış kreatinin düzeyleri riski.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda kullanımına ilişkin veri veya klinik çalışma bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

İçeriğindeki etkin maddelerin gebelik ve laktasyon üzerindeki etkileri nedeniyle gebeliğin ilk trimesterinde PERDUO SR önerilmemektedir. Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde PERDUO SR kontrendikedir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma yaşındaki kadınların tedavi süresince etkili doğum kontrol yöntemi uygulaması gerekmektedir.

Gebelik dönemi

Perindopril ile ilişkili:

Gebeliğin ilk trimestrinde ADE inhibitörü kullanılması önerilmez (bkz. bölüm 4.4). Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde ADE inhibitörleri kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4).

Gebeliğin birinci trimesterinde ADE inhibitörlerine maruz kalınması sonucu teratojenisite riskine ilişkin epidemiyolojik kanıt kesin değildir; yine de riskte ufak bir artış olabileceği göz ardı edilmemelidir. ADE inhibitörü ile sürekli tedavi gerekli görülmediği takdirde, gebelik planlayan hastalar gebelikte kullanımına ilişkin güvenilirlik profili bulunan alternatif bir antihipertansif tedaviye başlamalıdır. Gebelik teşhisi konduğunda ADE inhibitörü tedavisi hemen kesilmeli ve uygunsa alternatif tedaviye başlanmalıdır.

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde ADE inhibitörü kullanıldığında fetotoksisite (böbrek fonksiyonlarında azalma, oligohidramnios, kafatası kemik oluşumunda gecikme) ve neonatal toksisiteye (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) neden olur. (Bkz. Bölüm 5.3)

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde ADE inhibitörü tedavisine maruz kalınmışsa böbrek fonksiyonları ve kafatasının ultrason ile kontrol edilmesi tavsiye edilir.

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

İndapamid ile ilişkili:

Gebeliğin üçüncü trimesterinde uzun süreli tiazide maruz kalınırsa, maternal plazma hacmi ve uteroplasental kan akışında azalma ve buna bağlı olarak fetoplazental iskemi ve gelişmede

gecikmeye neden olabilir. Ayrıca, doğuma yakın zamanda tiazide maruz kalan yeni doğanlarda nadiren hipoglisemi ve trombositopeni vakaları rapor edilmiştir.

Gebeliğin ikinci trimesterinde PERDUO SR'ye maruz kalınmışsa böbrek fonksiyonlarının ve kafatasının ultrason ile kontrol edilmesi tavsiye edilir.

Laktasyon dönemi

PERDUO SR laktasyon döneminde kontrendikedir.

Perindopril ile ilişkili:

Perindoprilin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Dolayısıyla emziren kadınlarda perindopril kullanımı önerilmemektedir. Özellikle yeni doğan veya erken doğmuş bebek emziren kadınlarda daha iyi güvenilirlik profiline sahip alternatif tedavi tercih edilmelidir.

İndapamid ile ilişkili:

İndapamid anne sütüne salgılanmaktadır. İndapamid, emzirme döneminde süt oluşumunu azaltan hatta yok eden tiazid diüretikleri ile yakından ilişkilidir. Sülfonamid türevli ilaçlara karşı aşırı hassasiyet, hipokalemi ve nükleer sarılık görülebilir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Perindopril arjininin fertilite üzerindeki etkisi araştırılmamıştır. Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda oral yoldan günde 10 mg/kg perindopril tert-bütülin veya 25 mg/kg indapamid kullanımında, erkekte veya kadın fertilesi üzerinde etkisi gözlemlenmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Perindopril, İndapamid ve PERDUO SR ile ilişkili:

Ne etkin maddelerinin, ne de perindopril/indapamid kombinasyonunun uyanıklığı bozucu etkisi yoktur, ancak bazı hastalarda, özellikle tedavinin başlangıcında veya başka bir antihipertansif ilaçla birlikte kullanımında düşük kan basıncına bağlı olarak bireysel reaksiyonlar görülebilir. Bunun sonucu olarak da araç veya makine kullanma yetisi bozulabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Perindopril, renin-anjiyotensin-aldosteron aksını baskılayarak, indapamid tarafından ortaya çıkan potasyum kaybını azaltma eğilimindedir. Perindopril/indapamid kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların %2'sinde hipokalemi görülmüştür (potasyum seviyesi < 3.4 mmol/l).

Perindopril

Aşağıdaki istenmeyen etkiler Perindopril tedavisi sırasında gözlenmiştir ve aşağıdaki sıklıklar altında sıralanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Hemoglobün ve hematokritte azalma, trombositopeni, lökopeni/nötropeni, ve agranülositoz ve pansitopeni, konjenital G-6PDH yetmezliği olan hastalarda hemolitik anemi (bakınız bölüm 4.4).

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: hipoglisemi (bakınız bölüm 4.4 ve 4.5).

Psikiyatrik hastalıkları

Yaygın olmayan: Ruh hali veya uyku bozuklukları.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: baş ağrısı, baş dönmesi, sersemlik, baş dönmesi, parestezi.

Çok seyrek: zihin karışıklığı

Göz hastalıkları

Yaygın: görme bozuklukları

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: kulak çınlaması (tinnitus)

Kardiyak hastalıkları

Çok seyrek: yüksek risk grubu hastalarda, aşırı hipotansiyona ikincil olarak aritmi, anjina pektoris, miyokart infarktüsül ve inme (bakınız bölüm 4.4).

Vasküler hastalıkları

Yaygın: hipotansiyon ve hipotansiyona bağlı etkiler

Çok seyrek: yüksek risk grubu hastalarda aşırı hipotansiyona ikincil olarak inme (bakınız bölüm 4.4).

Bilinmiyor: Vaskülit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: öksürük, nefes darlığı

Seyrek: bronkospazm

Çok seyrek: eozinofilik pnömoni, rinit

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: mide bulantısı, kusma, abdominal ağrı, tat duygusunda bozukluk, dispepsi, diyare, konstipasyon

Yaygın olmayan: ağız kuruluğu

Çok seyrek: pankreatit

Hepato-bilier hastalıkları

Çok seyrek: sitolitik veya kolestatik hepatit (bakınız bölüm 4.4).

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: kaşıntı, döküntü

Yaygın olmayan: yüzde, ekstremitelerde, dudaklarda, dilde, glotiste ve/veya larenkste anjiyoödem, ürtiker (bakınız bölüm 4.4).

Çok seyrek: eritema multiform

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: kas krampları

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: renal yetmezlik

Çok seyrek: akut böbrek yetmezliği

Üreme sistemi ve göğüs hastalıkları

Yaygın olmayan: impotans

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: asteni

Yaygın olmayan: terleme

Araştırmalar

Özellikle böbrek yetmezliği, şiddetli kalp yetmezliği ve renovasküler hipertansiyon varlığında, kan üresi ve plazma kreatinininde artış ve tedavinin kesilmesiyle geri döndürülebilir hiperkalemi oluşabilir. Nadiren, karaciğer enzimlerinde ve serum bilirubinde artış bildirilmiştir.

Klinik deneyler

Randomize EUROPA çalışmasında sadece ciddi advers olaylar toplanmıştır. Ciddi advers olay görülen hasta sayısı azdır: 6122 Perindopril hastasının 16'sı (%0.3) ve 6107 plasebo hastasının 12'si (%0.2). Perindopril ile tedavi edilen hastaların 6'sında hipotansiyon, 3'ünde anjiyoödem ve 1'inde ani kalp durması görülmüştür. Öksürük, hipotansiyon ve diğer intolerans nedenlerine bağlı

olarak Perindopril grubunda plasebo grubuna göre daha fazla hasta tedaviyi bırakmıştır (%6.0 [n=366]'ya karşılık % 2.1 [n=129]).

İndapamid

Klinik veya laboratuvar parametreleri ile ilgili, istenmeyen etkilerin çoğu doza bağımlıdır. İndapamid dahil olmak üzere tiyazid ve benzeri diüretikler, aşağıdaki arzu edilmeyen etkilere yol açabilirler: advers olaylar belirtilen skala doğrultusunda sıralanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenfatik sistem hastalıkları:

Çok seyrek: trombositopeni, lökopeni, agranülositoz, aplastik anemi, hemolitik anemi.

Sinir sistemi hastalıkları:

Seyrek: baş dönmesi, asteni, baş ağrısı ve parestezi

Kardiyak hastalıkları:

Çok seyrek: aritmi, hipotansiyon

Gastrointestinal hastalıkları:

Yaygın olmayan: kusma

Seyrek: bulantı, konstipasyon, ağız kuruluğu

Çok seyrek: pankreatit

Hepato-bilier hastalıkları:

Çok seyrek: karaciğer işlev bozuklukları

Bilinmeyen sıklıkta: Karaciğer yetmezliğine bağlı olarak hepatik ensefalopati başlangıcı (bakınız 4.3 ve 4.4).

Böbrek ve idrar hastalıkları:

Çok seyrek: böbrek yetmezliği

Deri ve derialtı doku hastalıkları:

Allerjik ve astım semptomlarına yatkın olan kişilerde genellikle dermatolojik olan aşırı hassas reaksiyonlar:

Yaygın: makulo-papular döküntü,

Yaygın olmayan: purpura

Çok seyrek: anjiyonörotik ödem ve/veya utriküler, toksik epidermik nakrolisis, Steven Johnson sendromu.

Fotosensitivite reaksiyonları için (bakınız bölüm 4.4)

Bilinmeyen sıklıkta: önceden var olan akut lupus eritematosusda kötüleşme

Laboratuvar parametreleri:

- Yapılan klinik çalışmalarda, hipokalemi (plazma potasyum <3.4 mmol/l), hastaların %10'nundan fazlasında görülmüştür. Ayrıca 4 – 6 haftalık tedaviden sonra % 4 hasta üzerinde ise < 3.2 mmol/l'tir. Plazma potasyum konsantrasyonundaki ortalama azalma 12 haftalık tedaviden sonra 0.23 mmol/l'dir.
- Çok seyrek: hiperkalsemi.
- Bilinmeyen sıklıkta:
 - o Hipokalemi ile eşzamanlı potasyum kaybı, bazı yüksek risk popülasyonlarda ciddi olabilir.
 - o Hipovoleminin eşlik ettiği, dehidratasyona ve ortostatik hipotansiyona yol açan hiponatremi.
 - o Eşzamanlı klorid kaybı, sekonder olarak kompensatuar metabolik alkalozaya yol açabilir. Bu etki hafiftir ve ender görülür.
 - o Tedavi sırasında plazma ürik asit ve kan glukoz konsantrasyonlarında yükselme. Bu tür diüretiklerin kullanılmasının uygunluğu, gut ve diyabetli hastalarda dikkatle değerlendirilmelidir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Perindopril ile ilişkili:

İnsanlarda doz aşımına ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır. ADE inhibitörlerinin doz aşımı ile ilişkili semptomları arasında; hipotansiyon, dolaşımsal şok, elektrolit bozuklukları, böbrek

yetmezliği, hiperventilasyon, taşikardi, çarpıntı, bradikardi, sersemlik, anksiyete ve öksürük sayılabilir.

Doz aşımının önerilen tedavisi intravenöz yoldan 9 mg/ml (%0.9) sodyum klorür verilmesidir. Eğer hipotansiyon oluşursa, hasta şok pozisyonuna getirilmelidir. Eğer mümkünse, anjiyotensin II infüzyonu ve/veya intravenöz katekolamin de düşünülebilir.

Perindopril dolaşımdan hemodiyaliz ile de uzaklaştırılabilir (bakınız bölüm 4.4."zel kullanım uyarıları ve nlemleri, Hemodiyaliz hastaları"). Tedaviye dirençli bradikardi için pacemaker tedavisi uygulanmalıdır. Vital (yaşamsal) bulgular, serum elektrolitleri ve kreatinin konsantrasyonları sürekli takip edilmelidir.

İndapamid ile ilişkili:

40 mg'a kadar, yani terapötik dozun 27 katına kadar indapamidin herhangi bir toksisitesi olduğu saptanmamıştır.

Bunların dışında, akut zehirlenme belirtileri, su ve elektrolit bozuklukları (hiponatremi ve hipokalemi) biçimini almaktadır. Bu belirtiler sırasında klinik olarak bulantı, kusma, hipotansiyon, kramplar, baş dönmesi, sersemlik, konfüzyonel durumlar poliüri ya da anüri düzeyine varabilen oligüri (hipovolemiden kaynaklanan) yer almaktadır

Alınan ilk önlemler, gastrik lavaj ve/veya aktif kömür uygulamasıyla, alınan ürünün/ürünlerin hızla elimine edilmesinden ve ardından uzmanlaşmış bir merkezde sıvı ve elektrolit dengesinin normale döndürülmesinden oluşmaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik zellikler

Farmakoterapötik grup: Perindopril ve Diüretikler

ATC kodu: C09BA04

Etki mekanizmaları:

PERDUO SR, bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü olan perindopril erbumin monohidrat tuzu ile bir kloroslfamid diüretik olan indapamidin sabit kombinasyonudur.

Farmakolojik zellikleri her iki bileşenin ayrı ayrı özelliklerinin yanı sıra iki ürün birlikte kullanıldığında ortaya çıkan aditif, sinerjik etki ile oluşmaktadır.

PERDUO SR ile ilişkili:

PERDUO SR her iki bileşenin antihipertansif etkileri ile aditif sinerjik etki oluşturur.

Perindopril ile ilişkili:

Perindopril, bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörüdür (ADE inhibitörü). Bu enzim, anjiyotensin I'in, vazokonstriktör bir madde olan anjiyotensin II'ye dönüşmesini kolaylaştırır; ek olarak, bu enzim adrenal korteksten aldosteron salınımını uyarır ve vazodilatatör bir madde olan bradikininin inaktif heptapeptidlere yıkımını sağlar.

Bunun sonucunda:

- aldosteron salgısında azalma olur,
 - aldosteronun negatif "feedback" etkisi ortadan kalktığından plazma renin aktivitesinde artış ortaya çıkar,
 - özellikle kaslardaki ve böbrekteki damarlar üzerinde seçici etkisi ile total periferik dirençte azalma oluşur ve kronik tedavide eşlik eden su ve tuz tutulması veya refleks taşikardi görülmez.
- Perindopril'in antihipertansif etkisi, düşük veya normal renin konsantrasyonuna sahip hastalar üzerinde de ortaya çıkar.

Perindopril, aktif metaboliti perindoprilat üzerinden etki gösterir. Diğer metabolitleri inaktiftir.

Perindopril aşağıdaki mekanizmalarla kalbin iş yükünü azaltır:

- muhtemelen prostaglandin metabolizması üzerindeki değişikliklerle, venler üzerinde vazodilatatör etki: pre-load'da azalma,
- total periferik dirençte azalma: after-load'da azalma.

Kalp yetmezliği olan hastalar üzerinde yürütülen çalışmalar aşağıdakilerin gerçekleştiğini göstermiştir:

- sol ve sağ ventriküler dolum basıncında bir azalma,
- total periferik vasküler dirençte bir azalma,
- kalp "output"ta bir artış ve kalp indekste düzelmeye,
- kastaki bölgesel kan akımında bir artış.

Egzersiz testlerinde de düzelmeye görülmüştür.

Böbrek kan akımı bir kural olarak artar, ancak Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR) genellikle sabit kalır.

Antihipertansif aktivite, tek bir dozdan 4 ila 6 saat sonra maksimum düzeye çıkar ve en az 24 saat sürer; çukur etkileri doruk etkilerinin yaklaşık %87-100'ünü oluşturmaktadır.

Kan basıncında düşüş hızla gerçekleşir. Tedaviye yanıt veren hastalarda, bir ayın sonunda normalizasyona ulaşılmıştır ve bu durum taşifilaksi oluşmaksızın sürmektedir.

Tedavinin kesilmesi, rebound etkiye neden olmaz. Perindopril sol ventrikül hipertrofini azaltır.

İndapamid ile ilişkili:

İndapamid tiazid grubu diüretikler ile ilişkili, indol çekirdeği içeren bir sülfonamid türevidir. İndapamid, kortikal dilüsyon segmentinde sodyumun reabsorpsiyonunu inhibe eder. Doza bağımlı bir şekilde idrarla sodyum ve klor atılımını, daha az olarak da potasyum ve magnezyum atılımını ve dolayısı ile de üre çıkışını artırır ve antihipertansif etki gösterir.

Antihipertansif etkinin özellikleri

PERDUO SR ile ilişkili:

PERDUO SR, yaşı ne olursa olsun hipertansif hastalarda, yatar veya ayakta pozisyonda diastolik ve sistolik arter kan basıncı üzerinde, doza bağımlı bir antihipertansif etki gösterir. Bu antihipertansif etki 24 saat sürer. Kan basıncındaki azalma, taşıfilaksi ortaya çıkmaksızın bir ay içinde gerçekleşir; tedavinin kesilmesinin herhangi bir etkisi yoktur. Klinik çalışmalar sırasında, perindopril ve indapamid'in birlikte uygulanması, her iki ürünün tek başına uygulanmasına kıyasla sinerjik antihipertansif etkiler oluşturmuştur.

Çok merkezli, randomize, çift kör aktif kontrollü PICXEL çalışmasında ekokardiyografi ile perindopril/indapamid kombinasyonunun LVH versus enalapril monoterapi üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir.

PICXEL çalışmasında LVH'lı (sol ventriküler kütle indeksi (LVMI) erkeklerde $>120 \text{ g/m}^2$, kadınlarda $>100 \text{ g/m}^2$ olarak tanımlanmış) hipertansif hastalar bir yıllık tedavi süresince günde bir kez 2 mg perindopril tert-bütülamın / 0.625 mg indapamid veya 10 mg enalapril ile randomize edilmiştir. Kan basıncı kontrolüne bağlı olarak doz miktarı günde 8 mg perindopril tert-bütülamın /indapamid 2.5 mg veya 40 mg enalapri ile kadar yükseltilebilir.

Tedavi sonunda LVMI, tüm randomize hasta popülasyonunda, perindopril/indapamid grubunda (-10.1 g/m^2) enalapril grubuna (-1.1 g/m^2) oranla önemli ölçüde azalmıştır. LVMI değişikliğinde gruplar arası fark -8.3 'tür (%95 CI $(-11.5, -5.0)$, $p<0.0001$).

Kan basıncına göre randomize popülasyonda tahmini ortalama gruplar arası fark, perindopril/indapamid grubu lehine, sistolik kan basıncı için -5.8 mmHg (%95 CI $(-7.9, -3.7)$, $p<0.0001$) ve diastolik kan basıncı için -2.3 mmHg (%95 CI $(-3.6, -0.9)$, $p=0.0004$).

Perindopril ile ilişkili:

Perindopril hafif, orta ya da ileri, her derecede hipertansiyonda etkilidir. Ayakta veya yatar pozisyonda sistolik ve diastolik arteriyel basınçta bir azalma gözlenmiştir.

Tek bir dozdan sonra antihipertansif etki, 4 ve 6. saatler arasında maksimumdur ve 24 saat boyunca devam eder.

24. saatte de anjiyotensin dönüştürücü enzim üzerinde yüksek düzeyde rezidüel baskılama mevcuttur (yaklaşık %80).

Yanıt veren olgularda, kan basıncı bir ay içinde normale döner ve taşifilaksi ortaya çıkmaksızın devam eder.

Tedavinin kesilmesinin herhangi bir rebound etkisi yoktur.

Perindopril ana arter gövdelerinin elastisitesini korur, direnç arterlerindeki yapısal değişiklikleri düzeltir ve sol ventrikül hipertrofisini azaltır.

Gerekirse tiazid grubu bir diüretik ilavesi aditif sinerji yaratır.

ADE inhibitörlerinin tiazid grubu ile kombinasyonu sadece diüretiklerle oluşan hipokalemi riskini azaltır.

İndapamid ile ilişkili:

Monoterapi olarak uygulanan indapamid 24 saat süren antihipertansif etkiye sahiptir. Bu etki, diüretik etkisinin çok az olduğu dozlarda ortaya çıkar.

Antihipertansif etki, arter kompliyansındaki artış ve total ve arterioler periferik dirençteki azalma ile orantılıdır.

İndapamid, sol ventrikül hipertrofisini geriletir.

Tiazid diüretiklerin ve ilişkili maddelerin tavan dozuna erişildiğinde, antihipertansif etki bir platoya ulaşır, buna karşın istenmeyen etkiler artmaya devam eder. Eğer tedavi etkisiz ise, dozlar artırılmamalıdır.

Bunun yanı sıra gösterilmiştir ki, indapamid'in hipertansif hastalarda kısa, orta ve uzun dönemde:

- lipid metabolizması üzerinde (trigliseridler, total kolesterol, HDL-kolesterol ve LDL kolesterol) hiçbir etkisi yoktur,

- diyabetik hipertansif hastalarda bile karbonhidrat metabolizması üzerinde hiçbir etkisi yoktur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

PERDUO SR ile ilişkili:

Perindopril ve indapamidin birlikte uygulanması, ayrı ayrı uygulanmaları durumundaki farmakokinetik özelliklerini değiştirmez.

Perindopril ile ilişkili:

Emilim:

Perindopril oral yoldan hızla emilir. Konsantrasyon doruğu 1 saat içinde tamamlanır. Perindoprilin plazma yarı ömrü 1 saate eşittir.

Dağılım:

Bağı olmayan perindoprilatın dağılım hacmi yaklaşık 0.2 l/kg'dır. Perindoprilatın plazma proteinlerine, özellikle ADE'lere bağlanma oranı %20'dir, ancak konsantrasyona bağımlıdır.

Biyotransformasyon:

Perindopril bir ön ilaçtır. Alınan perindopril dozunun %27'si kan akımına aktif metabolit perindoprilat olarak ulaşır. Aktif perindoprilata ek olarak perindopril, hepsi inaktif olan 5 metabolit daha oluşturur. Perindoprilat doruk plazma konsantrasyonuna 3-4 saat içinde ulaşılır.

Gıda tüketimi perindoprilat oluşumunu, yani biyoyararlanımı, azaltır. Bu nedenle perindopril arjinin tek doz olarak sabahları yemekten önce alınmalıdır.

Eliminasyon:

Perindoprilat idrarla atılır ve bağı olmayan fraksiyonun son yarı ömrü yaklaşık 17 saattir ve 4 gün içinde sabit duruma ulaşılır. Perindoprilatın yaşlılarda ve kalp ile böbrek yetmezliği olan hastalarda eliminasyonu azalır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek/kalp yetmezliği:

Böbrek ve kalp yetmezliği olan hastalarda ve yaşlılarda perindoprilatın eliminasyonu azalmaktadır. Böbrek yetmezliği halinde zayıflığın derecesine göre (kreatinin klerensi) doz ayarlaması gereklidir.

Perindoprilatın diyalizle klerensi 70 ml/dakikadır.

Karaciğer yetmezliği:

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

İndapamid ile ilişkili:

Emilim:

İndapamidin salınan fraksiyonu gastrointestinal yoldan hızla ve tümüyle emilir. Yemek, emilim hızını hafifçe artırır, ancak emilen ilaç miktarını etkilemez. Tek bir dozun alınmasından yaklaşık 12 saat sonra maksimum kan düzeyine ulaşılır. Tekrarlanan alımlar iki doz arasındaki kan konsantrasyon değişkenlerini sınırlandırmakla birlikte, bireyler arasında değişkenlikler görülmektedir.

Dağılım:

İndapamidin plazma proteinlerine bağlanma oranı %79'dur. Plazma eliminasyon yarılanma ömrü 14 ila 24 saattir, (ortalama 18 saat) sabit duruma 7 gün sonra ulaşılır. Tekrarlayan alımlar birikime yol açmaz.

Biyotransformasyon:

İlaç karaciğerde büyük oranda metabolize olur, sadece %5 ila %7 oranında doz değişmemiş ilaç olarak idrara geçer.

Eliminasyon:

Eliminasyon inaktif metabolitler halinde esas olarak idrar (dozun %70'i) ve dışkı (%22) yoluyla olur.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetersizliği olan hastalarda indapamid farmakokinetiği değişmez.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Perindopril ile ilişkili:

Kronik oral toksikoloji çalışmalarında (sıçan ve maymunlarda) hedef organ olan böbrekte geri döndürülebilir hasar gözlenmiştir.

In vitro ve *in vivo* çalışmalarda mutajenisite gözlenmemiştir.

Üreme toksikoloji çalışmalarında (sıçan, fare, tavşan ve maymunlarda) embriyotoksisite veya teratojenisite belirtisi gözlenmemiştir. Ancak, sınıf olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri kemirgenler ve tavşanlarda, geç fetal gelişme üzerine advers etki yaparak, fetal

ölüme ve konjenital etkilere yol açmıştır; renal lezyonlar ve peri ile post natal mortalitede artış gözlenmiştir.

Sıçan ve farelerde yapılan uzun dönem çalışmalarda karsinojenite gözlenmemiştir.

İndapamid ile ilişkili:

İndapamidin diüretik etkisi, farklı hayvan türlerinde, oral yoldan, en yüksek dozda (terapötik dozun 40-8000 katı) uygulandığında artmaktadır. İntravenöz ve intraperitoneal uygulanan indapamidin, akut toksisite çalışmalarının ana semptomları, indapamidin farmakolojik aktivitesi ile ilgilidir. (Bradipne ve periferel vazodilatasyon).

İndapamid ile ilgili mutajenite ve karsinojenite testleri negatiftir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol DC (E421)

Sodyum Nişasta Glikolat

Anhidr Sodyum Karbonat

Silikonize Talk

Magnezyum Stearat

Hidroksipropil Metil Selüloz (HPMC E15)

Polietilen Glikol 6000 (Peg 6000)

Laktoz DC

Laktoz Powder

HPMC 4000 SR

Kolloidal Silika (Aerosil 200)

Opadry II White 85G18490

- Polivinil alkol
- Titanyum dioksit (E171)
- Talk
- Makrogol/Polietilen glikol 3350
- Lesitin (soya) (E322)

6.2. Geçimsizlikler

Veri bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

Raf ömrü 24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Nemden korumak için kutuyu sıkıca kapalı tutunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 ve 90 SR Film Kaplı Tablet Alü/Alü folyo blister ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş.

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat:3

Esenler / İSTANBUL

Telefon: 0 850 201 23 23

Faks: 0 212 482 24 78

e-mail: bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

243/72

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.07.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ