

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

COVERSYL OD 5 mg ağızda dağılan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Perindopril arjinin tuzu 5 mg (3.395 mg perindoprile karşılık)

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 62.73 mg

Aspartam 0.2 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Ağızda dağılan tablet

Beyaz, yuvarlak ağızda dağılan tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Hipertansiyon: Hipertansiyon tedavisinde. (Bkz bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1)

Kalp yetmezliği: Konjestif kalp yetmezliği tedavisinde.

Stabil koroner arter hastalığı: Miyokard infarktüsü ve/veya revaskülarizasyon öyküsü olan hastalarda kardiyak olayları azaltmada endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi: Dozaj, hasta profili (bkz. bölüm 4.4) ve kan basıncı yanıtına göre bireyselleştirilerek belirlenmelidir.

Hipertansiyon:

COVERSYL OD tekli tedavi olarak veya diğer antihipertansif sınıfı ilaçlarla birlikte kombine olarak kullanılabilir (Bkz bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

Önerilen başlangıç dozu, günde bir kez sabahları alınmak üzere 5 mg'dır.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistem aktivitesi yüksek olan hastalar (özellikle, renovasküler hipertansiyon, tuz ve/veya volüm kaybı, kardiyak dekompanseasyon veya şiddetli hipertansiyon), ilk dozu takiben kan basıncında aşırı bir düşüşle karşılaşabilirler. Bu tür hastalarda başlangıç dozu olarak 2.5 mg önerilmektedir ve tedavinin başlangıcı tıbbi izlem altında yürütülmelidir.

Başlangıç tedavisinin ilk ayından sonra dozaj, günde tek seferde 10 mg'a yükseltilebilir.

COVERSYL OD tedavisine başlanmasının ardından semptomatik hipotansiyon oluşabilir; diüretiklerle tedavi edilmekte (ya da yakın zamanda kadar edilmiş) olan hastalarda bunun olması daha olasıdır. Bu hastalarda tuz ve/veya volüm kaybı olabileceğinden dikkatli olunmalıdır.

Eğer mümkünse, COVERSYL OD tedavisine başlanmadan 2-3 gün önce diüretik tedavisi sona erdirilmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Diüretik tedavisi kesilemeyen hipertansif hastalarda, COVERSYL OD tedavisine 2.5 mg doz ile başlanmalıdır. Renal fonksiyonlar ve serum potasyum değerleri takip edilmelidir. Daha sonraki COVERSYL OD dozajları kan basıncı yanıtına göre ayarlanmalıdır. Eğer gerekirse, diüretik tedavisine tekrar başlanabilir.

Yaşlı hastalarda tedaviye 2.5 mg dozu ile başlanmalıdır. Renal fonksiyona bağlı olarak bir ay sonra önce 5 mg'a sonra gerekirse 10 mg'a yükseltilebilir (bkz. Tablo 1).

Konjestif kalp yetmezliği:

Genellikle potasyum tutucu diüretikler ve/veya digoksin ve/veya beta-blokerler ile birlikte kullanılan COVERSYL OD'nin önerilen tedaviye başlangıç dozu yakın medikal takip ile sabahları alınmak üzere 2.5 mg'dır. Bu dozun, eğer hasta tarafından tolere ediliyorsa 2 hafta sonra 5 mg'a çıkarılması mümkündür. Doz ayarlaması, her hastanın klinik yanıtına bağlı olarak yapılmalıdır.

Şiddetli kalp yetmezliğinde ve diğer yüksek riskli görünen hastalarda (bozuk renal fonksiyonu olan ve elektrolit bozukluklarına yatkın olan hastalar, diüretikler ve/veya vazodilatör ajanlarla aynı anda tedavi olmakta olan hastalarda) tedavi yakın takip altında başlatılmalıdır (bkz. bölüm 4.4 "Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri").

Yüksek semptomatik hipotansiyon riski olan hastaların, örneğin hiponatremi olsun veya olmasın tuz kaybı olan hastalar, hipovolemisi olan hastalar veya kuvvetli diüretik tedavisi almakta olan hastaların COVERSYL OD tedavisine başlanmadan önce, eğer mümkünse, öncelikle bu durumları düzeltilmelidir. Kan basıncı, renal fonksiyon ve serum potasyum değerleri COVERSYL OD tedavisinden önce ve tedavi süresince yakından takip edilmelidir (bkz. bölüm 4.4 "Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri").

Stabil koroner arter hastalığı:

COVERSYL OD'ye iki hafta boyunca günde bir defa 5 mg olarak başlanmalı, eğer 5 mg hasta tarafından iyi tolere ediliyorsa renal fonksiyonlarına bağlı olarak günde bir defa 10 mg'a çıkarılmalıdır.

Uygulama şekli: Tablet erimesi için dil üstüne konmalı ve tükürük ile yutulmalıdır. COVERSYL OD'nin sabahları günlük tek doz olarak, yemeklerden önce alınması önerilmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması Tablo 1’de gösterildiği gibi kreatinin klerensine bağlı olarak yapılmalıdır.

Tablo 1: Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması

Kreatinin klerensi (ml/dak)	Önerilen doz
$Cl_{CR} \geq 60$	5 mg/gün
$30 < Cl_{CR} < 60$	2.5 mg/gün
$15 < Cl_{CR} < 30$	İki günde bir 2.5 mg
Hemodiyalizli hastalar*	
$Cl_{CR} < 15$	Diyaliz gününde 2.5 mg

*Perindoprilat’ın diyaliz klerensi 70 ml/dak’dır.

Hemodiyalizdeki hastalar için, doz diyalizden sonra verilmelidir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. bölüm 4.4 ve bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Perindoprilin çocuklar ve ergenlik çağındaki (18 yaş altı) gençlerde etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir. Mevcut veriler Bölüm 5.1’de açıklanmıştır ancak pozolojiye dair hiçbir öneri yapılamamaktadır. Bu nedenle, çocuklarda ve ergenlerde kullanımı önerilmemektedir

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda, renal fonksiyonlara (bkz. Tablo 1 “Böbrek yetmezliğinde dozaj ayarlaması) bağlı olarak dozu günde 10 mg’a çıkarmadan önce bir hafta boyunca günde bir defa 2.5 mg, sonraki hafta günde bir defa 5 mg verilmelidir. Doz sadece bir önceki düşük doz iyi tolere edildiği takdirde artırılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Perindopriile, tablet içeriğindeki yardımcı maddelerden birine veya herhangi bir diğer Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ADE) inhibitörüne karşı aşırı duyarlılık;
- Geçmişte ADE inhibitörü kullanımına bağlı anjiyoödem öyküsü;
- Kalıtsal veya idiyopatik anjiyoödem;

- Gebelik (bkz. bölüm 4.4 ve 4.6).
- COVERSYL OD'nin aliskiren içeren ilaçlarla birlikte kullanımı, diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1.73m²)olan hastalarda kontrendikedir (Bkz bölüm 4.5 ve 5.1)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Stabil koroner arter hastalığı:

Perindopril ile tedavinin ilk ayında stabil olmayan angina pectoris (majör veya değil) epizodu görülmesi halinde tedaviye devam etmeden önce dikkatli bir fayda/risk değerlendirmesi yapılmalıdır.

Hipotansiyon:

ADE inhibitörleri kan basıncında düşüşe sebep olabilirler. Semptomatik hipotansiyon, komplikasyonsuz hipertansif hastalarda nadiren görülür. Diüretik tedavisi, diyetle tuz kısıtlaması, diyaliz, diyare veya kusma gibi nedenlerle volüm kaybı olan hastalarda veya şiddetli renine-bağlı hipertansiyonu olan hastalarda (bkz. bölüm 4.5 ve 4.8) ise görülmesi daha olasıdır. Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda, böbrek yetmezliğine bağlı olsun ya da olmasın, semptomatik hipotansiyon gözlenmiştir. Bu durumun yüksek dozda kıvrım diüretikleri kullanımına, hiponatremi veya fonksiyonel böbrek yetmezliğine yol açan daha şiddetli derecede kalp yetmezliği olan hastalarda görülmesi daha olasıdır. Semptomatik hipotansiyon riski yüksek olan hastalarda, tedavinin başlangıcı ve doz ayarlaması yakından takip edilmelidir (bkz. 4.2 ve 4.8). Aynı önlemler iskemik kalp veya serebrovasküler hastalığı olan hastalar için de geçerlidir. Bu hastalarda kan basıncında aşırı düşüş miyokard enfarktüsü veya serebrovasküler olaya neden olabilir.

Eğer hipotansiyon görülürse, hasta yatar hale getirilmeli ve gerekirse, intravenöz yoldan 9 mg/ml (%0.9) sodyum klorür verilmelidir. Geçici hipotansif atak, doz arttırımı için bir kontrendikasyon teşkil etmez; doz arttırımı genellikle volüm ekspansiyonundan sonra artan kan basıncını takiben kolaylıkla yapılabilir.

Normal veya düşük kan basıncı olan bazı konjestif kalp yetmezliği hastalarında, COVERSYL OD ile sistemik kan basıncının daha da düşmesi söz konusu olabilir. Bu etki beklenmektedir ve genellikle tedavinin kesilmesine sebep değildir. Eğer hipotansiyon semptomatik hale gelirse, dozun azaltılması veya COVERSYL OD tedavisinin kesilmesi gerekebilir.

Aortik ve mitral valf stenozu / hipertrofik kardiyomiyopati:

Diğer ADE inhibitörleri ile olduğu gibi, COVERSYL OD de mitral kapak darlığı ve aort darlığı veya hipertrofik kardiyomiyopati gibi sol ventrikül çıkışında obstrüksiyonu olan hastalara dikkatle verilmelidir.

Renal fonksiyon bozuklukları:

Renal fonksiyon bozukluğu durumunda (kreatinin klerensi < 60 ml/dak) perindoprilin tedaviye başlangıç dozu hastanın kreatinin klerensine göre ayarlanmalıdır (bkz. bölüm

4.2) ve daha sonra hastanın tedaviye yanıtına göre düzenlenmelidir. Bu hastalar için, serum potasyum ve kreatinin rutin takibi normal medikal uygulamanın bir parçasıdır (bkz. bölüm 4.8).

Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda, ADE inhibitörleri ile tedavinin başlamasını takiben hipotansiyon renal fonksiyonların daha da bozulmasına sebep olabilir. Bu durumlarda, genellikle geri döndürülebilir akut renal yetmezlik gözlenmiştir.

Bilateral renal arter stenozu veya tek böbrekte arter stenozu olan ve ADE inhibitörleri ile tedavi edilmiş olan bazı hastalarda, kan üresi ve serum kreatininde genellikle tedavinin kesilmesinden sonra geri döndürülebilen yükselmeler görülmüştür. Bu durumun özellikle renal yetmezliği olan hastalarda görülmesi olasıdır. Eğer renovasküler hipertansiyon da varsa, şiddetli hipotansiyon ve renal yetmezlik riski artmaktadır. Bu hastalarda, tedavi yakından izlenerek düşük dozlar ile ve dikkatli doz titrasyonu ile başlatılmalıdır. Diüretikler ile tedavi yukarıda belirtilenleri artıran bir faktör olduğundan, bu tür tedavi kesilmeli ve COVERSYL OD ile tedavinin ilk haftalarında renal fonksiyon yakından takip edilmelidir.

Önceden var olan renal vasküler hastalığı olduğu bilinmeyen bazı hipertansif hastalarda, özellikle de COVERSYL OD'nin bir diüretik ile beraber kullanıldığı durumlarda, kan üresi ve serum kreatinin seviyelerinde artış gözlenmiştir, ancak bunlar önemsiz ve geçicidir. Bu durumun özellikle de önceden renal bozukluğu var olan hastalarda gerçekleşmesi daha olasıdır. Dozajda azaltma ve/veya diüretikğin ve/veya COVERSYL OD'nin kesilmesi gerekebilir.

Hemodiyaliz hastaları:

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

Böbrek nakli:

Yakın dönemde böbrek nakli geçirmiş olan hastalarda COVERSYL OD kullanımına ilişkin bir deneyim yoktur.

Aşırı duyarlılık / Anjiyoödem:

COVERSYL OD'nin de aralarında bulunduğu ADE inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarda ender olarak yüz, ekstremiteler, dudak, dil, glottis ve/veya larenkste anjiyoödem vakaları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Bu durum tedavinin herhangi bir anında gerçekleşebilir. Bu tür vakalarda, COVERSYL hemen kesilmeli, uygun bir şekilde hasta takibine başlanmalı ve tüm semptomlar ortadan kalkıncaya kadar izlenmeye devam edilmelidir. Yalnızca yüz ve dudaklardaki ödem genellikle tedavisiz iyileşmekle birlikte, semptomları ortadan kaldırmak için antihistaminiklerin kullanılması yararlı olur.

Larenks ödemi ile birlikte görülen anjiyoödem ölümcül olabilir. Solunum yollarında tıkanmaya yol açabilen dil, glottis ve/veya larenks ödemi vakalarında, gecikmeden acil tedavi uygulanmalıdır. Bu tedaviler arasında adrenalini uygulaması ve/veya solunum

yolunu açık tutmak sayılabilir. Semptomlar tamamen ve sürekli olarak sona erene kadar hasta yakın tıbbi izlem altında tutulmalıdır.

ADE inhibitörü tedavisine bağlı olmayan bir anjiyoödem öyküsü olan hastalarda, ADE inhibitörüne bağlı olan anjiyoödem riski artar (bkz. bölüm 4.3).

ADE inhibitörü ile tedavi edilen hastalarda nadir olarak intestinal anjiyoödem görülmüştür. Bu hastalar karın ağrısı (bulantı ve kusma ile birlikte veya hariç) ile başvurmuştur; bazı vakalarda öncesinde yüzde anjiyoödem görülmemiştir ve C-1 esteraz seviyeleri normaldir. Anjiyoödem abdominal tomografi (CT), ultrason veya cerrahi kullanılarak teşhis edilmiştir ve ADE inhibitörü tedavisi kesildiğinde semptomlar ortadan kalkmıştır. Karın ağrısı ile başvuran ADE inhibitörü hastalarında ayırıcı tanıya intestinal anjiyoödem de dahil edilmelidir.

Düşük yoğunlukta lipoprotein (LDL) aferizi sırasında anafilaktoid reaksiyonlar:

Nadiren, dekstran sülfat ile düşük yoğunlukta lipoprotein (LDL) aferezi sırasında ADE inhibitörü kullanan hastalarda hayatı tehlikeye sokan anafilaktoid reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar her aferizden önce ADE inhibitörü tedavisinin geçici olarak durdurulması ile önlenmiştir.

Desensitizasyon sırasında anafilaktoid reaksiyonlar:

Desensitizasyon tedavisi sırasında (örneğin himenoptera venomu) ADE inhibitörü alan hastalarda anafilaktoid reaksiyonlar gözlenmiştir. Bazı hastalarda, bu reaksiyonlar ADE inhibitörleri geçici olarak kesildiğinde önlenmiş ancak tekrar denediğinde tekrar ortaya çıkmıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Nadiren, ADE inhibitörleri kolestatik sarılık ile başlayan, fulminan hepatik nekroza ilerleyen ve (bazen) ölüm ile sonuçlanan bir sendromla ilişkilendirilmiştir. Bu sendromun mekanizması anlaşılmamaktadır. ADE inhibitörü alırken sarılık başlayan veya karaciğer enzimlerinde yükselme belirlenen hastalarda ADE inhibitörü kullanımı kesilmeli ve uygun tıbbi izlem başlatılmalıdır (bkz. bölüm 4.8).

Nötropeni / Agranülositoz / Trombositopeni / Anemi:

ADE inhibitörü kullanan hastalarda nötropeni / agranülositoz, trombositopeni ve anemi bildirilmiştir. Renal fonksiyonları normal olan ve başka komplikasyonu olmayan hastalarda nötropeni nadiren oluşur. Perindopril kollajen vasküler hastalığı olan, immünoşüpresan, allopürinol veya prokainamid ile tedavi olan veya komplikasyon yaratan bu faktörlerin bir arada bulunduğu hastalarda, özellikle de önceden renal fonksiyon bozukluğu varsa çok dikkatle kullanılmalıdır. Bu hastaların bazılarında ciddi enfeksiyonlar gelişmiş, bazı durumlarda yoğun antibiyotik tedavisine yanıt alınamamıştır. Bu hastalarda eğer perindopril kullanılacaksa, beyaz kan hücre sayımının periyodik takibi yapılmalı ve hasta herhangi bir enfeksiyon belirtisini (örn. boğaz ağrısı, ateş) bildirmesi konusunda uyarılmalıdır.

Irk:

ADE inhibitörleri siyah hastalarda, siyah olmayan hastalarda olduğundan daha yüksek oranda anjiyoödem gelişmesine neden olmaktadır.

Diğer ADE inhibitörleriyle de olduğu gibi, perindopril kan basıncını düşürmede siyahlarda, siyah olmayanlarda olduğundan daha az etkilidir, bu da büyük olasılıkla siyah hipertansif popülasyonda düşük renin seviyelerinin daha sık görülmesine bağlıdır.

Öksürük:

ADE inhibitörü kullanan hastalarda öksürük bildirilmiştir. Karakteristik olarak, öksürük prodüktif değildir, ısrarcıdır ve tedavinin kesilmesinden sonra ortadan kalkmaktadır. ADE inhibitörü sebebiyle oluşan öksürük, öksürüğün ayırıcı tanısının bir parçası olarak düşünülmelidir.

Cerrahi / Anestezi:

Önemli operasyonlara girecek olan hastalarda veya hipotansiyona sebep olan ajanlar ile anesteziye, COVERSYL OD kompensatuvar renin salıverilmesine ikincil anjiyotensin II oluşumunu engelleyebilmektedir. Tedavi, operasyondan bir gün önce kesilmelidir. Eğer hipotansiyon oluşursa ve hipotansiyonun bu mekanizmaya bağlı olduğu düşünülüyorsa, volüm ekspansiyonu ile hipotansiyon düzeltilebilmektedir.

Hiperkalemi:

Perindopril'in de aralarında bulunduğu ADE inhibitörleriyle tedavi edilen bazı hastalarda serum potasyum seviyesinde yükselme görülmüştür. Böbrek yetmezliği, renal fonksiyonlarda kötüleşme, yaş (>70 yaş), diabetes mellitus, özellikle dehidrasyon, akut kardiyak dekompensasyon, metabolik asidoz gibi eklenen olaylar ve potasyum tutucu diüretikleri (örn. spironolakton, eplerenon, triamteren, veya amilorid), potasyum ilaveleri veya normal tuz yerine potasyum içeren tuz ikamelerinin aynı anda kullanımı; veya serum potasyumu artırma özelliği olan diğer ilaçların (örneğin heparin) kullanımı hiperkalemi gelişmesine sebep olabilecek risk faktörleridir. Eğer yukarıda belirtilen ajanların beraber kullanılması uygun bulduysa, serum potasyumun düzenli takibi önerilmektedir. Hiperkalemi ciddi, bazen fatal aritmilere neden olabilir. Yukarıda belirtilen ilaçların birlikte kullanımı gerekli görülüyorsa bu ilaçlar dikkatli şekilde ve serum potasyumunun sık izlenmesiyle kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

Diyabetik hastalar:

Oral antidiyabetik ajanlar veya insülin ile tedavi edilen diyabetik hastalarda ADE inhibitörleri ile tedavinin ilk ayında kan şekerinin düzeyi yakından takip edilmelidir (bkz. bölüm 4.5).

Lityum:

Lityum ve perindopril'in kombinasyonu genellikle önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.5).

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

Perindopril ile potasyum tutucu diüretikler, potasyum ilaveleri veya potasyum içeren tuz ikamesi kombinasyonu genellikle önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.5).

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

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

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

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

Gebelik:

Gebelik sırasında ADE inhibitörleri ile tedaviye başlanmamalıdır. Devamlı ADE inhibitör tedavisi zorunlu görülmedikçe gebelik planlayan hastalar gebelikte kullanımına yönelik sağlam güvenilirlik profili olan alternatif bir antihipertansif tedaviye yönlendirilmelidir. Gebelik teşhisi konulduğunda ADE inhibitörü ile tedavi hemen kesilmeli ve uygun görülürse alternatif tedavi başlatılmalıdır (bkz. bölüm 4.3 ve 4.6).

Yardımcı maddeler:

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

Fenilalanin kaynağı içermektedir. Fenilketonürisi olan insanlar için zararlı olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

Hiperkalemiyi indükleyen ilaçlar:

Bazı ilaçlar ve terapötik sınıflar hiperkalemi oluşumunu artırabilir: aliskiren, potasyum tuzları, potasyum tutucu diüretikler, ADE inhibitörleri, anjiyotensin-II reseptör

antagonistleri, NSAİD'ler, heparinler, siklosporin, takrolimus ya da trimetoprim gibi immunosupresan ajanlar. Bu ilaçların kombinasyonu hiperkalemi riskini artırır.

Birlikte kullanımı KONTRENDİKE olan ilaçlar (bkz bölüm 4.3)

Aliskiren:

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

ÖNERİLMİYEN kombinasyonlar:

Aliskiren:

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

ADE inhibitörü ve anjiyotensin- reseptör blokeriyle eş zamanlı tedavi:

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

Estramustin:

Anjiyonörotik ödem (anjiyoödem) gibi advers etkilerin riskinde artış.

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

Serum potasyum normal limitler dahilinde kalsa da, perindopril ile tedavi edilen bazı hastalarda hiperkalemi oluşabilmektedir. Potasyum tutucu diüretikler (örneğin spironolaktone, triamteren veya amilorid), potasyum ilaveleri veya potasyum içeren tuz ikameleri serum potasyum seviyelerinde ciddi artışa sebep olabilmektedir. Dolayısıyla perindoprilin yukarıda belirtilen ilaçlar ile kombinasyonu önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.4). Tespit edilen hipokalemi nedeniyle potasyum tutucu diüretikler veya potasyum ilaveleri veya potasyum içeren tuz ikamesi ile beraber kullanımı öngörülmekteyse, dikkatli kullanılmalı ve serum potasyum seviyeleri sık takip edilmelidir. Spironolaktoneun kalp yetmezliğinde kullanımı için aşağıya bakınız.

Lityum:

Lityum ile ADE inhibitörlerinin eş zamanlı uygulanması sırasında serum lityum konsantrasyonlarında geri döndürülebilir artışlar ve toksisite bildirilmiştir. Perindoprilin lityum ile birlikte kullanımı önerilmemektedir, ancak eğer kombinasyon mutlaka gerekliyse, serum lityum seviyeleri yakından takip edilmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Kullanımı sırasında özel dikkat gerektiren kombinasyonlar:

Antidiyabetik ajanlar (insülin, oral hipoglisemik ajanlar):

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

Baklofen:

Antihipertansif etkiyi güçlendirir. Gerekirse kan basıncının ve böbrek fonksiyonunun izlenmesi ve antihipertansif dozun ayarlanması gereklidir.

Potasyum tutucu özelliği olmayan diüretikler:

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

Arteriyel hipertansiyonda, geçmiş diüretik tedavisi tuz/hacim azalmasına neden olduğunda ADE inhibitörüne başlanmadan önce diüretik sonlandırılmalıdır ve bu durumda, daha sonra potasyum tutucu özelliği olmayan bir diüretik başlatılabilir veya ADE inhibitörü düşük dozda başlatılmalı ve aşamalı olarak artırılmalıdır.

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

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

Potasyum tutucu diüretikler (eplerenon, spironolakton):

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

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

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

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

Steroid yapıda olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler), aspirin ≥ 3 g/gün dahil:

ADE inhibitörleri aynı zamanda steroid yapıda olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (antiinflamatuvar dozlarda asetilsalisilik asit, COX-2 inhibitörleri ve selektif olmayan steroid yapıda antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID) ile kullanıldığında antihipertansif etkisi azalabilmektedir. Ayrıca NSAID'ler ile ADE inhibitörlerinin birlikte kullanımı sonucu, özellikle önceden böbrek fonksiyonları zayıf olan hastalarda akut böbrek yetmezliği de dahil olmak üzere renal fonksiyonların bozulma riskinde ve serum potasyum seviyesinde artış görülebilir. Kombinasyon tedavisinde özellikle yaşlılarda dikkatli olunmalıdır. Hastalar yeterli miktarda su almalı ve birlikte tedavi başladığında ve sonrasında periyodik olarak böbrek fonksiyonları izlenmelidir.

Birlikte kullanımı sırasında dikkat gerektiren kombinasyonlar:

Antihipertansif ajanlar ve vazodilatörler:

Bu ajanların beraber kullanılması perindoprilin hipotansif etkisini artırabilmektedir. Nitrogliserin ve diğer nitratlarla veya diğer vazodilatörlerle beraber kullanım kan basıncını daha da düşürebilmektedir.

Gliptinler (linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin):

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

Trisiklik antidepresanlar / Antipsikotikler / Anestezikler:

Bazı anestezik tıbbi ürünlerin, trisiklik antidepresanların ve antipsikotiklerin ADE inhibitörleri ile beraber kullanılması kan basıncının daha da düşmesine neden olabilmektedir (bkz. bölüm 4.4).

Sempatomimetikler:

Sempatomimetikler ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkisini azaltabilmektedir.

Altın:

Enjekte edilebilen altın (sodyum orotiyomalat) beraberinde perindopril dahil ADE inhibitörü tedavisi gören hastalarda nadiren nitritoid reaksiyonlar (yüzde kabarma, bulantı, kusma ve hipotansiyon) bildirilmiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

COVERSYL OD gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Veri yoktur.

Gebelik dönemi:

ADE inhibitörlerin gebeliğin ilk trimestresinde kullanılması önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.4).

ADE inhibitörleri gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Gebeliğin ilk trimesterinde ADE inhibitörlerine maruz kalındığında teratojenisite riski olduğuna dair epidemiyolojik kanıtlar kesin değildir yinede az da olsa risk artışı olduğu yok sayılamaz.

Devamlı ADE inhibitör tedavisi zorunlu görülmedikçe gebelik planlayan hastalar gebelikte kullanımına yönelik güvenlik profili oluşturulmuş alternatif bir antihipertansif tedaviye yönlendirilmelidir. Gebelik teşhisi konulduğunda ADE inhibitörü ile tedavi hemen kesilmeli ve uygun görülürse alternatif tedavi başlatılmalıdır

İkinci ve üçüncü trimesterlerde ADE inhibitörlerine maruz kalındığında insan fetotoksisitesine (renal fonksiyonlarda azalma, oligohidramnios, kafatası ossifikasyonunda gecikme) ve neonatal toksisiteye (renal bozukluk, hipotansiyon, hiperkalemi) sebep olmaktadır (bkz. bölüm 5.3).

Gebeliğin ikinci trimesterinden itibaren ADE inhibitörlerine maruz kalınmışsa, renal fonksiyon ve kafatasının ultrason kontrolü önerilmektedir. Anneleri ADE inhibitörü kullanmış bebekler hipotansiyona karşı yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.3. ve 4.4)

Laktasyon dönemi:

Perindoprilin sütle atılıp atılmadığı bilinmediğinden emziren kadınlarda COVERSYL OD kullanımı önerilmemektedir. Özellikle yenidoğan veya erken doğmuş bebek emziren kadınlarda daha iyi güvenilirlik profiline sahip alternatif tedavi tercih edilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilité

Üreme yeteneği veya fertilité üzerine etkisi yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Coversyl OD'nin araç ve makine kullanıma üzerinde doğrudan bir etkisi bulunmamaktadır fakat bazı hastalarda, özellikle tedavinin başında veya başka antihipertansif ilaçlar ile kombine olarak kullanıldığında düşük kan basıncına bağlı olarak bireysel reaksiyonlar görülebilir. Sonuç olarak araç ve makine kullanma yetisi zarar görebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti:

Perindoprilin güvenlilik profili ADE inhibitörlerin güvenlik profili ile uyumludur.

Klinik çalışmalarda rapor edilen ve gözlemlenen en yaygın advers reaksiyonlar: başdönmesi, başağrısı, parastezi, vertigo, görme bozukluğu, tinnitus, hipotansiyon, öksürük, dispne, karın ağrısı, konstipasyon, diyare, disgözi, dispepsi, bulantı, kusma, kaşıntı, döküntü, kas krampları ve asteni.

Advers reaksiyonların tablolatırılmış listesi:

Aşağıdaki istenmeyen etkiler ile perindopril tedavisi sırasında karşılaşılmıştır ve şu frekansa göre 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:

Yaygın olmayan: Eozinofili*

Çok seyrek: Agranülositoz veya pansitopeni, konjenital G-6PDH yetmezliği olan hastalarda hemolitik anemi vakaları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4). Lökopeni/nötropeni, hemoglobin ve hematokritte azalma, trombositopeni,

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın olmayan: Hipoglisemi (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5), ilaç kesildiğinde geri-dönümlü hiperkalemi*, hiponatremi*

Psikiyatrik hastalıklar:

Yaygın olmayan: Duygu durum dalgalanmaları, uyku bozuklukları

Sinir sistemi bozuklukları:

Yaygın: Baş dönmesi, baş ağrısı, ~~baş dönmesi~~, vertigo, parestezi

Yaygın olmayan: Somnolans*, senkop*

Çok seyrek: Konfüzyon

Göz hastalıkları :

Yaygın: Görme bozuklukları

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Yaygın: Kulak çınlaması

Kardiyak hastalıklar:

Yaygın olmayan: Palpitasyonlar*, taşikardi*

Çok seyrek: Aritmi, anjina pektoris (bkz. Bölüm 4.4), yüksek risk grubu hastalarda, büyük olasılıkla aşırı hipotansiyona bağlı sekonder gelişen miyokart enfarktüsü (bkz. bölüm 4.4)

Vasküler hastalıklar:

Yaygın: Hipotansiyon ve hipotansiyona bağlı etkiler

Yaygın olmayan: Vaskülit*

Çok seyrek: Yüksek risk grubu hastalarda büyük olasılıkla çok yüksek hipotansiyona bağlı sekonder inme (bkz. bölüm 4.4)

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar:

Yaygın: Öksürük, dispne

Yaygın olmayan: Bronkospazm

Çok seyrek: Eozinofilik pnömoni, rinit

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Mide bulantısı, kusma, abdominal ağrı, tad duygusunda bozukluk, dispepsi, diyare, konstipasyon

Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu

Çok seyrek: Pankreatit

Hepato-bilier hastalıklar:

Çok seyrek: Sitolitik veya kolestatik hepatit (bkz. bölüm 4.4)

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları:

Yaygın: Kaşıntı, döküntü

Yaygın olmayan: Yüzde, ekstremitelerde, dudaklarda, dilde, muköz membranlarda glotiste ve/veya larenkste anjiyoödem, ürtiker (bkz. bölüm 4.4), fotosensitivite reaksiyonları*, pemfigoid*, hiperhidroz

Çok seyrek: Eritema multiform

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Yaygın: Kas krampları

Yaygın olmayan: Artralji*, miyalji*

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Yaygın olmayan: Böbrek yetmezliği

Çok seyrek: Akut böbrek yetmezliği

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:

Yaygın olmayan: Erektile disfonksiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın: Asteni

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı*, keyifsizlik*, periferik ödem*, ateş*

Arařtırmalar:

Yaygın olmayan: Kanda üre artışı*, kanda kreatinin artışı*

Seyrek: Kanda bilirubin artışı, karaciğer enzimlerinde artış

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar

Yaygın olmayan: Düşme

* Sıklıklar klinik çalışmalarındaki spontan advers reaksiyon bildirimlerinden hesaplanmıştır

Klinik deneyler:

Randomize EUROPA çalışması sırasında 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, hiptansiyon 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]).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda doz aşımına ilişkin veri sınırlıdır. ADE inhibitörlerinin doz aşımı ile ilişkili semptomları arasında hipotansiyon, dolaşımsal şok, elektrolit bozuklukları, böbrek yetmezliği, hiperventilasyon, taşikardi, çarpıntı, bradikardi, baş dönmesi, 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 (bkz. bölüm 4.4). Tedaviye dirençli bradikardi için pacemaker tedavisi uygulanmalıdır. Vital bulgular, serum elektrolitleri ve kreatinin konsantrasyonları sürekli takip edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: ADE inhibitörleri

ATC kodu: C09A A04

Etki mekanizması

Perindopril, anjiyotensin I'i anjiyotensin II'ye dönüştüren enzimin inhibitörüdür (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ADE) İnhibitörü). Dönüştürücü enzim ya da kinaz, anjiyotensin I'i vazokonstriktör anjiyotensin II'ye çevirirken bir yandan da vazodilatör bradikininin inaktif bir heptapeptide degradasyonununa sebep olan bir ekzopeptidaztır. ADE inhibisyonu, plazmadaki anjiyotensin II'nin azalmasına neden olarak, plazma renin aktivitesinin artmasına (renin saliverilmesi üzerindeki negatif geribeslemeyi inhibe ederek) ve aldosteron sekresyonunun azalmasına yol açar. ADE bradikininini etkisizleştirdiği için, ADE inhibisyonu aynı zamanda dolaşım ve lokal kallikrein-kinin sistemlerinin aktivitelerinde de (ve dolayısıyla prostagladin sistemin aktivitesinde) artışa sebep olur. Bu mekanizmanın ADE inhibitörlerinin kan basıncı düşürme etkisine katkısı olma olasılığı vardır ve bazı yan etkilerinden de sorumludur (örneğin öksürük).

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

Klinik etkililik ve güvenlilik

Hipertansiyon:

Perindopril hipertansiyonun tüm evrelerinde etkilidir: Hafif, orta, şiddetli; sistolik ve diyastolik kan basıncında hem yatar pozisyonda hem de ayakta bir azalma gözlenir.

Perindopril periferik damar direncini azaltarak kan basıncının düşmesine yol açar. Sonuç olarak, kalp hızına bir etkisi olmadan periferik kan akışı artar.

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 taşıfilaksi oluşmaksızın sürmektedir.

Tedavinin kesilmesi, rebound etkiye neden olmaz.

Perindopril sol ventrikül hipertrofini azaltır.

Erkeklerde, perindoprilin vazodilatör etki gösterdiği kanıtlanmıştır. Geniş arter elastisitesini artırır ve küçük arterlerin lümen oranını azaltır.

Gerekli olduğunda, bir tiazid diüretikle yapılan ek tedavi, aditif türde bir sinerjinin oluşmasına yol açar. ADE inhibitörü ile tiazid kombinasyonu, tek başına diüretik tedavisinin oluşturduğu hipokalemi riskini azaltır.

Kalp yetmezliği:

Perindopril ön yük ve ard yükü azaltma yoluyla kardiyak çalışmayı azaltır.

Kalp rahatsızlığı olan hastalarda yapılan çalışmalarda:

- sol ve sağ ventriküllerde dolum basıncında azalma
- toplam periferel vasküler dirençte azalma
- kardiyak atım ve kardiyak parametrelerde düzelme gözlenmiştir.

Karşılaştırılmalı çalışmalarda, hafiften orta dereceye kalp rahatsızlıkları olan hastalarda ilk 2.5 mg perindopril arjinin kullanımının ardından plaseboya göre kan basıncında önemli bir düşüş kaydedilmemiştir.

Stabil koroner arter hastalığı:

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

18 yaş üstü onikibinikiyüzonsekiz (12218) hasta 8 mg perindopril tert-bütülin (10 mg perindopril arjinine eşdeğer) (n=6110) veya plasebo (n=6108) ile randomize edilmiştir.

Çalışma popülasyonunda kalp yetmezliğine ait klinik belirtileri bulunmayan koroner arter hastaları vardı. Toplamda hastaların %90'ının miyokart infarktüsü ve/veya koroner revaskülarizasyon geçmişi vardı. Hastaların çoğuna trombosit inhibitörleri, lipid düşürücü ilaçlar ve beta-blokerleri içeren konvansiyonel tedavinin yanısıra çalışma ilacı verilmiştir.

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

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

Pediyatrik kullanım

Perindoprilin 18 yaşın altındaki çocuklar ve adölesanlarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

Glomeruler filtrasyon hızları > 30 ml/dk/1.73 m² olan 2-15 yaş arası 62 çocuğun katıldığı açık, karşılaştırmalı olmayan bir klinik çalışmada, hastalar 0.07 mg/kg dozunda perindopril almışlardır. Doz, hastanın profiline ve kan basıncı yanıtına göre 0.135 mg/kg'a maksimum doza kadar bireyselleştirilmiştir.

59 hasta 3 aylık periyodunu ve 36 hasta ise çalışmanın uzatma periyodunu tamamlamış yani en az 24 ay boyunca takip edilmiştir. (ortalama çalışma süresi:44 ay)

Sistolik ve diyastolik kan basınçları daha önceden başka antihipertansif ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda çalışmanın başlangıcından son değerlendirmeye kadar sabit kalmış, ve daha önce tedavi almayanlarda ise azalmıştır.

Son değerlendirmede çocukların %75'inden fazlasında sistolik ve diyastolik kan basınçları 95. persentilin altında kalmıştır.

Güvenlilik perindoprilin bilinen güvenliliği ile uyumludur.

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

İki büyük randomize kontrollü çalışma (ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ve VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) bir ADE inhibitörünün bir anjiyotensin II reseptör blokeriyle kombine kullanımını incelemiştir.

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

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

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

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Oral yoldan kullanımın ardından perindoprilin emilimi hızlıdır ve doruk konsantrasyona 1 saat içinde ulaşır. Perindopril'in plazma yarı-ömrü 1 saattir. Perindopril bir ön ilaçtır. Aktif metabolit olan perindoprilatın biyoyararlanımı %27'dir. Gıda alımı perindoprilata dönüşümü, dolayısıyla da biyoyararlanımı azalttığı için, perindopril arjinin oral yoldan tek doz olarak sabahları yemekten önce alınmalıdır.

Dağılım:

Perindoprilat doruk plazma konsantrasyonuna 3-4 saat içinde ulaşır. Serbest perindoprilat için dağılım hacmi yaklaşık 0,2 l/kg'dır. Perindoprilatın plazma proteinlerine, özellikle de anjiotensin dönüştürücü enzime bağlanması %20'dir ancak bu süreç konsantrasyona bağımlıdır.

Biyotransformasyon:

Aktif perindoprilata ek olarak, perindoprilin hiçbirisi aktif olmayan beş metaboliti vardır.

Eliminasyon:

Perindoprilat idrar ile itrah edilir ve serbest kısmın yarı ömrü yaklaşık 17 saattir, kararlı duruma 4 gün içinde ulaşılır.

Doğrusallık:

Perindopril dozu ve ortaya çıkan plazma konsantrasyonu arasında doğrusallık kanıtlanmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlı hastalar:

Perindoprilatın yaşlılarda ve kalp ile böbrek yetmezliği olan hastalarda eliminasyonu azalır.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliğinin derecesine göre (kreatinin klerensi) dozaj ayarlaması önerilmektedir.

Diyaliz:

Perindoprilatın diyaliz klerensi 70 ml/dakikadır.

Sirozlu hastalar:

Perindopril kinetiği siroz hastalarında değişmektedir: Ana molekülün hepatik klerensi yarıya düşmektedir. Ancak, oluşan perindoprilat miktarı azalmaz ve bu nedenle doz ayarlaması gerekmez (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

In vitro ve *in vivo* çalışmalarda mutajenite gözlenmemiştir.

Üreme toksikoloji çalışmalarında (sıçan, fare, tavşan ve maymunlarda) embriyotoksisite veya teratojenite 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.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Magnezyum stearat (E470B)

Silis, kolliodal anhidrik (E551)

Sprenle kurutulmuş laktoz nişasta karışımı (%85 laktoz monohidrat, %15 mısır nişastası)

Aspartam (E951)

Asesülfam potasyum (E950)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30° C'nin altındaki oda sıcaklığında, kuru yerde saklanmalıdır. Nemden koruyacak şekilde sıkıca kapalı tutularak saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

Düşük yoğunlukta polietilen akış azaltıcı ve desikan jel içeren düşük yoğunlukta polietilen kapaklı polipropilen tablet kabında 30 ağızda dağılan tablet içerir.

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

Kullanımı gerekmeyen ilaçlar atık su veya kanalizasyon sistemine atılmamalıdır. Kullanılmayan ilaçları eczanenize götürünüz ve ulusal yönetmeliklere göre nasıl imha edileceğini sorunuz. Bu önlemler çevre korumasına yardımcı olacaktır.

7. RUHSAT SAHİBİ

LES LABARATOIRES SERVIER-FRANSA lisansı ile
Servier İlaç ve Araştırma A.Ş.
Meydan Sokak, Beybi Giz Kule K: 22/23
34398 Maslak İstanbul
Tel: (212) 329 14 00
Faks: (212) 290 20 30

8. RUHSAT NUMARASI

134/87

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.11.2012
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ