

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. **BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI**
PRETERAX 2 mg/0.625 mg tablet

2. **KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM**

Etkin madde:

Perindopril tert- bütülamın tuzu 2 mg (1.669 mg perindoprile karşılık)
İndapamid 0.625 mg.

Yardımcı maddeler (etkisi bilinen):

Laktoz monohidrat 64.175 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. **FARMASÖTİK FORM**

Tablet.

Beyaz, çubuk şeklinde çentikli tablet. Tabletler eşit olarak bölünebilir.

4. **KLİNİK ÖZELLİKLER**

4.1. **Terapötik endikasyonlar**

Yetişkinlerde esansiyel hipertansiyon tedavisinde. (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5, 5.1)

4.2. **Pozoloji ve uygulama şekli**

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Genel doz tercihen sabahları aç karnına olmak üzere günde tek doz PRETERAX tablettir. Kan basıncının kontrol edilememesi durumunda doz iki katına çıkartılabilir. (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1)

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

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

Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30-60 ml/dak) maksimum doz günde bir tablettir.

Kreatinin klerensi 60 ml/dk'ya 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 tedavi kontrendikedir.

Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda pozolojiyi değiştirmek gerekmez (Bkz. bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

PRETERAX’ın pediyatrik popülasyonda etkililiği ve güvenliliği henüz ortaya konmamıştır. Veri bulunmamaktadır.

PRETERAX çocuklar ve ergenlik çağındaki gençler tarafından kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda tedaviye PRETERAX’ın normal dozu olan günde tek tablet ile başlanır. (Bkz. bölüm 4.4 “Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri”).

4.3. Kontrendikasyonlar

Perindopril ile ilişkili:

- Etkin maddeye veya herhangi diğer bir ADE inhibitörüne aşırı duyarlılık
- Önceden ADE inhibitör tedavisi ile ilişkili görülen anjiyönotik ödem (Quincke ödemi) hikayesi (Bkz Bölüm 4.4)
- Kalıtsal veya idiyopatik anjiyoödem
- Gebelik (Bkz. bölüm 4.4 ve 4.6)
- PRETERAX’ın aliskiren içeren ilaçlar ile birlikte kullanımı, diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1.73m²) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz bölüm 4.5 ve 5.1).

İndapamid ile ilişkili:

- Etkin maddeye veya diğer sülfonamidlere 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)

PRETERAX ile ilişkili:

- Bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılık.
- Yeterli veri bulunmadığı için, PRETERAX’ın aşağıdaki durumlarda kullanımı önerilmemektedir:

- diyaliz hastalarında.
- tedavi edilmemiş dekompanse kalp yetmezliği olan hastalarda.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Özel uyarılar

Perindopril ve indapamidde ortak:

Düşük doz PRETERAX kombinasyonunda, bileşenlerin ayrı ayrı onaylanmış düşük dozları ile kıyaslandığında hipokalemi (Bkz. bölüm 4.8) dışında advers etkilerde önemli bir azalma görülmemiştir. Hasta kendisi için yeni olan iki antihipertansif maddeye aynı anda maruz kaldığı takdirde idyosenkratik reaksiyonlarda artan bir sıklık görülebilir. Riskleri azaltmak için hasta dikkatle izlenmelidir.

Lityum:

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

Perindopril ile ilişkili:

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.

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. Kollajen 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 alınamamıştır. 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.(Bkz Bölüm 4.8)

Hipersensitivite/Anjiyoödem:

Perindoprilin de aralarında bulunduğu ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda, nadiren yüzde, ekstremitelerde, dudaklarda, dilde, glottiste ve/veya larinkste anjiyonörotik ödem görülebildiği bildirilmiştir (bkz Bölüm 4.8). Bu durum tedavi 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.

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 yoktu ve C-1 esteraz seviyeleri normaldi. 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 Anafilaktoid Reaksiyonlar:

Hymenoptera (arı, eşekarası) 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 anafilaktoid reaksiyonlar:

Dekstran sülfat emilimi yoluyla düşük yoğunlukta lipoprotein aferezi ile diyaliz sırasında ADE inhibitörü alan hastalarda hayatı tehlikeye sokabilecek anafilaktik reaksiyonlar gözlemlenmiştir. Hem ADE inhibitörü tedavisi hem de düşük yoğunlukta lipoprotein aferezi gereken hastalarda en azından geçici olarak ADE inhibitörü tedavisine 24 saat ara vermek bu reaksiyonların meydana gelmesini engellemiştir.

Hemodiyaliz hastaları:

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

Potasyum tutucu diüretikler potasyum takviyeleri veya, potasyum içeren tuz ikameleri:
Perindoprilin potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviyeleri veya potasyum içeren tuz ikameleri ile kombinasyonu genellikle önerilmez. (Bkz bölüm 4.5)

Gebelik ve laktasyon:

Gebelik sırasında ADE inhibitörü ile tedaviye başlanması önerilmez. 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 uygunsuzsa alternatif tedaviye başlanmalıdır (bkz. bölüm 4.3 ve 4.6). Emzirme dönemi sırasında perindopril kullanımı önerilmemektedir.

İndapamid ile ilişkili:

Hepatik ensefalopati:

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

Fotosensitivite:

Tiazid ve tiazide bağlı 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 ışıklardan 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 ile böbrek yetmezliği olan hastalarda gözlemlenmektedir.

İlaç, iki taraflı böbrek arter stenozu veya tek taraflı çalışan böbrek vakalarında genellikle tavsiye edilmemektedir.

Hipotansiyon ve Su ve Elektrolit 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

elektrolit kaybının klinik belirtileri sistematik olarak araştırılmalıdır. Bu tür hastalarda plazma elektrolit düzeyleri düzenli olarak izlenmelidir.

Belirgin hipotansiyon durumunda, intravenöz izotonik salin infüzyonu gerekebilir.

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 bileşenlerden 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.

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

Başlangıçtaki kan basıncı düşük olan hastalarda, renal arter stenozu, konjestif kalp yetmezliği veya ödemli ve asitli sirozda belirgin su-elektrolit 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 vakalarda 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-elektrolit kaybı olan hastalarda, kan basıncında ortaya çıkabilecek ani düşüşü önlemek için, kan basıncındaki yanıtı göre ayarlanmalıdır.

Ateroskleroz:

Bütün hastalarda hipotansiyon riski bulunmaktadır ancak iskemik kalp hastalığı veya serebral dolaşım yetmezliği bulunan hastalara özel dikkat gösterilmeli ve tedaviye daha düşük dozla başlanmalıdır.

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 PRETERAX reçete edildiği 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.

Kardiyak yetmezlik/ciddi kardiyak yetersizlik:

İleri derece kalp yetmezliği olan (Evre IV) hastalarda tedavi yakın tıbbi gözlem altında ve daha düşük bir dozla başlatılmalıdır. Koroner yetmezliği olan hipertansif hastalarda beta blokör tedavisi kesilmemelidir. ADE inhibitörü beta bloköre eklenmelidir.

Diyabetik hastalar:

İnsüline bağımlı diyabetes mellitusu olan hastalarda (artmış potasyum düzeylerine kendiliğinden eğilim) tedavi daha düşük başlangıç dozları ile ve tıbbi gözetim altında başlatılmalıdır. Daha önce oral antibiyotikler veya insülin tedavisi gören diyabetik hastaların glisemi düzeyleri ADE inhibitörü ile tedavinin ilk ayında yakından takip edilmelidir. (bkz. Bölüm 4.5)

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:

Sol karıncığın dış akış kanalında tıkanma bulunan hastalarda ADE inhibitörleri kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Nadir olarak ADE inhibitörleri kolestatik sarılık ile başlayan, süratle kötüleşen hepatik nekroza dönüşen ve bazen ölümlü 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 potasyumunda artış gözlenmiştir. Hiperkalemi gelişmesine neden olan risk faktörleri: böbrek yetmezliği, böbrek fonksiyonlarının bozulması, yaş (>70), diyabet, eklenen olaylar, özellikle dehidrasyon, akut kardiyak dekompanseasyon, metabolik asidoz ve potasyum tutucu diüretikler (spironolakton, eplerenon, triamteren, amilorid vs) potasyum takviyeleriveya potasyum içeren tuz ikamelerininbirlikte kullanımı; veya serum potasyum artışına yol açan başka ilaçlar (örneğin heparinler, diğer ADE inhibitörleri, anjiyotensin-II reseptör antagonistleri, asetil salisilik asit ≥ 3 g/gün, COX-2 inhibitörleri ve selektif olmayan NSAİD'ler, siklosporin, takrolimus, trimetoprim gibi immunosupresan ajanlar) kullanan hastalar. Özellikle böbrek fonksiyonları sorunlu olan hastalarda potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviyeleriveya potasyum içeren tuz ikamelerinin birlikte kullanımı serum potasyum düzeylerinde önemli bir artışa neden olur. Hiperkalemi ciddi, bazen fatal aritmeye 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 Elektrolit Dengesi:

Sodyum Düzeyleri:

Sodyum düzeyleri tedaviye başlanmadan önce ve daha sonra da düzenli aralıklarla ölçülmelidir. Bütün diüretik tedavileri sodyum düzeylerinde düşüşe 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 kardiyak glikozidlerin kalp toksisitesini ve ritm bozuklukları riskini artırır.

Uzun QT aralığı ile başvuran hastalar, kaynağı ister konjenital, ister iyatrojenik olsun, artmış risk altındadırlar.Hipokalemi, bradikardide olduğu gibi, ileri derece ritm 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 mikromol/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, glomerül 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.

Yardımcı maddeler:

PRETERAX 64.175 mg laktoz monohidrat içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemleri olan hastalarda kullanılmamalıdır.

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. 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 (NSAİD'ler) (3 g/gün > aspirin dahil): ADE inhibitörleri steroid yapısında olmayan ilaçlar (örn. antiinflamatuvar dozlarda asetilsalisilik asit, COX-2 inhibitörleri ve selektif olmayan NSAİD'ler) ile eşzamanlı kullanıldığında antihipertansif etki azalabilir. ADE inhibitörleri ile NSAİD'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 ajanlar: perindopril/indapamid kombinasyonu ile diğer bir antihipertansif maddenin kullanılması ilave olarak kan basıncının düşmesine yol açabilir.

Perindopril ile ilişkili:

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

Hiperkalemiyi indükleyen ilaçlar

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

ÖNERİLMEYEN 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 blokeryle eş zamanlı tedavi: Literatürde; belirlenmiş aterosklerotik hastalığı, kalp yetmezliği veya son organ hasarıyla birlikte diyabet olan hastalarda ADE inhibitörü ve anjiyotensin reseptörü blokery ile eş zamanlı tedavinin, tek bir renin-anjiyotensin-aldosteron sistem ajanı kullanılmasına kıyasla daha yüksek sıklıkta hipotansiyon, senkop, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonunda kötüleşme (akut böbrek yetmezliği dahil) ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. İkili blokaj (örn. bir ADE inhibitörünün bir anjiyotensin II reseptörü antagonistiyle kombinasyonu yoluyla) böbrek fonksiyonunun, potasyum düzeylerinin ve kan basıncının yakından izlenmesiyle birlikte bireysel olarak tanımlanmış vakalarla sınırlandırılmalıdır.
- Estramustin: Anjiyonörotik ödem (anjiyoödem) gibi advers etkilerin riskinde artış.
- Potasyum tutucu diüretikler (, triamteren, amilorid, vs), potasyum (tuzları): Özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu (aditif hiperkalemik etkiler) durumlarında, hiperkalemi (ölümcül) riski. Perindoprilin yukarıda belirtilen ilaçlarla kombinasyonu önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4). Eş zamanlı kullanımın endike olduğu durumlarda, bu ilaçlar dikkatli şekilde ve serum potasyumun sık izlenmesiyle kullanılmalıdır. Kalp yetmezliğinde spironolaktonun kullanımı için aşağıya bakınız.

Kullanımı sırasında özel dikkat gerektiren kombinasyonlar:

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

- Potasyum tutucu özelliği olmayan diüretikler: Diüretik kullanmakta olan hastalarda ve özellikle hacim ve/veya tuz azalması olanlarda, ADE inhibitörü ile tedaviye başlandıktan sonra kan basıncında aşırı bir azalma gerçekleşebilir. Diüretiğin sonlandırılmasıyla, düşük ve progresif perindopril dozlarıyla tedaviye başlamadan önce hacim veya tuz alımının arttırılmasıyla 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 arttırılmalıdır.

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 olunmalıdır.

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

Kullanımı sırasında dikkat gerektiren kombinasyonlar:

Antihipertansif ajanlar ve vazodilatörler: Bu ajanların eş zamanlı kullanımı perindoprilin hipotansif etkilerini arttırabilir. Nitroglicerine ve diğer nitratlar veya diğer vazodilatörler ile eş zamanlı kullanım, kan basıncında ayrıca azalmaya neden olabilir.

- 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.
- Gliptinler (linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin): Bir ADE inhibitörü ile eş zamanlı tedavi uygulanan hastalarda, gliptin yoluyla dipeptidil peptidaz IV (DPP-IV) aktivitesinde azalma nedeniyle anjiyoödem riskinde artış.
- Sempatomimetikler: Sempatomimetikler, ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkilerini azaltabilir.
- Diüretikler (tiazid veya loop diüretikler): Yüksek doz diüretikler ile ön tedavi terapiye perindopril ile başladığı takdirde hacim kaybına ve hipotansiyon riskine neden olabilmektedir.
- Altın: Enjekte edilen altın (sodyum orotiomalat) ve beraberinde perindopril dahil ADE inhibitör tedavisi gören hastalarda nadiren nitritoid reaksiyonlar (septomlar: yüzde kızartı, bulantı, kusma ve hipotansiyon) bildirilmiştir.

İndapamid ile ilişkili:

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 (amiyodaron, dofetilid, ibutilid, bretilyum, sotalol); bazı nöroleptikler (klorpromazin, siyamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin), benzamidler (amisülprid, sülpirid, sültoprid, tiaprid), butirofenonlar (droperidol, haloperidol), diğer nöroleptikler (pimozid); bepridil, cizaprid, 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 kardiyak glikozidlerin de kullanıldığı hastalarda dikkat edilmelidir. Uyarıcı olmayan laksatifler kullanılmalıdır.
- Kardiyak glikozidler: Düşük potasyum düzeyleri kardiyak glikozidlerin toksik etkilerini artırır. Potasyum düzeyleri ve EKG yakından izlenmeli ve gerekiyorsa tedavi tekrar gözden geçirilmelidir.
-Allopurinol: İndapamidle eş zamanlı tedavi, allopurinole aşırı duyarlılık reaksiyonlarının insidansını artırabilir.

Kullanımı sırasında dikkat gerektiren kombinasyonlar:

- Metformin: Metformine bağlı, muhtemelen diüretiklerle özellikle de loop 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: Dolaşımdaki siklosporin düzeylerinde değişiklik olmaksızın, hatta su ve tuz kaybı da olmaksızın, artmış kreatinin düzeyleri riski.

4.6. Gebelik, laktasyon ve fertilité

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Veri bulunmamaktadır. İçeriğindeki etkin maddelerin gebelik ve laktasyon üzerindeki etkileri nedeniyle gebeliğin ilk trimesterinde PRETERAX önerilmemektedir. Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde PRETERAX kontrendikedir.

Gebelik dönemi:

Perindopril ile ilişkili:

Gebeliğin ilk trimesterinde 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 gözardı 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 konusunda 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:

Gebe kadınlarda indapamidin kullanımına ilişkin veri yoktur ya da sınırlı veri bulunmaktadır. (300'den daha az sayıda gebelik sonuçları). Gebeliğin üçüncü trimesterinde uzun süreli tiazide maruz kalınırsa maternel 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 yenidoğanlarda nadiren hipoglisemi ve trombositopeni vakaları rapor edilmiştir.

Laktasyon dönemi:

PRETERAX laktasyon döneminde kontrendikedir.

Perindopril ile ilişkili:

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

İndapamid ile ilişkili:

İndapamid/metabolitlerinin insan sütüne geçişine ilişkin yeterli bilgi yoktur. İndapamid emzirme süresince sütün azalması ya da tamamen baskılanmasına dahi neden olan tiazid diüretikleri ile yakından ilişkilidir. Sülfonamid kaynaklı ilaçlara aşırı duyarlılık ve hipokalemi meydana gelebilir.

Yenidoğanlarda/bebeklerde risk dışlanamaz.

İndapamid emzirme dönemi boyunca kontrendikedir.

Üreme yeteneği / Fertilité

Reproduktif toksisite çalışmaları diři ve erkek sıçanlarda fertilité üzerinde bir etki bulunmadığını göstermiştir (bkz bölüm 5.3). İnsanlarda fertilité üzerine bir etki beklenmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Perindopril, indapamid ve PRETERAX ile ilişkili:

İki etkin maddenin tek başına veya kombinasyon halinde araç ve makine kullanımı üzerinde uyanıklığı bozucu etkisi yoktur, ancak bazı hastalarda, özellikle tedavinin başlangıcında veya başka bir antihipertansif ilaçla birlikte kullanımında düşük kan basıncına bağılı olarak bireysel reaksiyonlar görülebilir. Bunun sonucu olarak da araç veya makine kullanma yetisi bozulabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti:

Perindopril, renin-anjiyotensin-aldosteron aksını baskılayarak indapamid tarafından ortaya çıkan potasyum kaybını azaltma eğilimindedir. PRETERAX ile tedavi edilen hastaların %4'ünde hipokalemi görülmüştür (potasyum seviyesi < 3.4 mmol/l).

Perindopril ve indapamid ile ayrı ayrı en sık bildirilen advers reaksiyonlar: iştah kaybı, baş dönmesi, baş ağrısı, parestezi, vertigo, disgözi, görme bozukluğu, tinnitus, hipotansiyon, öksürük, dispne, abdominal ağrı, epigastrik ağrı, kabızlık, diyare, dispepsi, bulantı, kusma, ağız kuruluğu, kaşıntı, döküntü, makulopapular döküntü, kas krampları, asteni

Advers reaksiyonların tablolaştırılmış listesi:

Tedavi sırasında aşağıdaki advers olaylar gözlenmiş 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).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok seyrek: Rinit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Eozinofili*

Çok seyrek: Trombositopeni (bkz bölüm 4.4), lökopeni/nötropeni, agranülositoz (bkz bölüm 4.4), aplastik anemi, enzim spesifik hemolitik anemi. pansitopeni

İmmün sistem bozuklukları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık (alerjik ve astım reaksiyonlarına yatkınlığı olan kişilerde reaksiyonlar çoğunlukla dermatolojiktir)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: İştah kaybı

Yaygın olmayan: Hipoglisemi* (bkz bölüm 4.4 ve 4.5), tedavi kesildiğinde geriye dönüşümlü hiperkalemi (bkz bölüm 4.4 ve 4.5), hiponatremi (bkz bölüm 4.4)

Seyrek: Hiperkalsemi

Bilinmiyor: Hipokalemiyle potasyum kaybı, mutlak yüksek riskli populasyonlarda özellikle ciddi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Duygulanım değişiklikleri, uyku bozuklukları.

Çok seyrek: Konfüzyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Parestezi, baş ağrısı, asteni, sersemlik, vertigo.

Yaygın olmayan: Somnolans*, senkop*

Çok seyrek: Yüksek riskli hastalarda aşırı hipotansiyona bağlı sekonder gelişen olası inme

Bilinmiyor: Karaciğer yetmezliği durumunda hepatik ensefalopati gelişme olasılığı vardır (bkz bölüm 4.3 ve 4.4)

Göz hastalıkları

Yaygın: Görme bozuklukları.

Bilinmiyor: Miyopi, bulanık görme

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Tinnitus.

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Palpitasyonlar*, taşikardi*

Çok seyrek: Yüksek risk taşıyan hastalarda, muhtemelen aşırı hipotansiyon sonucu bradikardi, ventriküler taşikardi, atriyal fibrilasyon, angina pectoris ve miyokard enfarktüsü dahil aritmi (Bkz. Bölüm 4.4).

Bilinmiyor: Torsades de pointes (potansiyel olarak fatal) (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Ortostatik olan veya olmayan hipotansiyon (Bkz Bölüm 4.4).

Yaygın olmayan: Vaskülit*

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: ADE inhibitörü kullanımında kuru öksürük bildirilmiştir. Sürekli devam etmesi ve tedavi sona erdiğinde kesilmesiyle kendini belli etmektedir. Bu semptom görüldüğünde iyatrojenik etioloji düşünülmektedir. Dispne.

Yaygın olmayan: Bronkospazm.

Çok seyrek: Eozinofilik pnömoni,

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Konstipasyon, ağız kuruluğu, bulantı, epigastrik ağrı, anoreksi, kusma, karın bölgesinde ağrı, tat almada bozukluk, dispepsi, ishal.

Çok seyrek: Pankreatit

Hepatobilier hastalıklar

Çok seyrek: Hepatit (Bkz. bölüm 4.4).

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları

Yaygın: Kurdeşen, kaşıntı, makülopapüler döküntü .

Yaygın olmayan:

- Yüz, ekstremiteler, dudaklar, mukoza zarı, dil, glottis ve/veya larinkste anjiyonötik ödem, ürtiker (bkz. Bölüm 4.4).
- Daha önce alerjik ve astımla bağlantılı reaksiyonlar görülmüş hastalarda genellikle dermatolojik, aşırı duyarlılık reaksiyonları.
- Purpura, ürtiker (bkz bölüm 4.4), hiperhidroz, ışığa duyarlılık reaksiyonları, pemfigoid

Çok seyrek: Multiform eritem, toksik epidermik nekroliz, Stevens Johnson sendromu.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kas krampları

Yaygın olmayan: Akut disemine lupus eritematozusun olası ağırlaşması*, artralji*, miyalji*

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: Renal yetmezlik.

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*

Seyrek: Yorgunluk

Araştırmalar

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

Seyrek: Kanda bilirubin artışı, karaciğer enzimlerinde artış

Çok seyrek: Hemoglobin azalması, hematokrit azalması (bkz bölüm 4.4)

Bilinmiyor: Kan şekeri artışı, kanda ürik asit artışı. Elektrokardiyogramda uzamış QT (bkz bölüm 4.4 ve 4.5)

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar

Yaygın olmayan: Düşme

* Sıklıklar klinik çalışmalardaki spontan advers reaksiyon bildirimlerinden hesaplanmıştır

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların raporlanması büyük önem taşımaktadır.

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar

Doz aşımı durumunda görülmesi en muhtemel yan etki hipotansiyondur. Beraberinde bulantı, kusma, kramplar, halsizlik, uykuya eğilim, konfüzyon, poliüri veya oligüri hatta anüri (hipovolemiye bağlı) olabilir. Su ve tuz dengesizliği (düşük sodyum düzeyleri, düşük potasyum düzeyleri) oluşabilir.

Müdahale

Yapılması gereken ilk müdahale, gastrik lavaj ve/veya aktif kömür ile alınmış olan ilacın hızla atılmasını sağlamaktır, daha sonra da bu konuda uzmanlaşmış bir merkezde sıvı-elektrolit dengesi sağlanmalı ve normale döndürülmelidir.

Eğer belirgin hipotansiyon varsa, hastanın başı biraz aşağıda olacak şekilde sırtüstü yatırılması uygun olur. Eğer gerekiyorsa İV izotonik salin infüzyonu veya diğer hacim genişletici tedaviler uygulanabilir.

Perindopril'in aktif formu olan perindoprilat diyaliz edilebilir (Bkz., bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: perindopril ve diüretikler

ATC kodu: C09BA04

Etki mekanizmaları

PRETERAX, bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü olan, perindopril tert-bütül amin tuzu ile bir klorosülfamid diüretik olan indapamid'in kombinasyonudur. Farmakolojik özellikleri her iki bileşenin ayrı ayrı özelliklerinin yanı sıra iki ürün birlikte kullanıldığında ortaya çıkan aditif, sinerjik etki ile oluşmaktadır.

PRETERAX ile ilişkili:

PRETERAX her iki bileşenin antihipertansif etkileri ile aditif sinerjik etki oluşturur.

Perindopril ile ilişkili:

Perindopril, bir ADE inhibitörüdür (ADE inhibitörü). Bu enzim, anjiyotensin I'in, vazokonstriktör bir madde olan anjiyotensin II'ye dönüşmesini sağlar; ek olarak, anjiyotensin II 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 vazodilatör 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 dolun basıncında bir azalma,
- total periferik vasküler dirençte bir azalma,
- kardiyak "output"ta bir artış ve kardiyak indekste düzelme,
- kastaki bölgesel kan akımında bir artış.

Egzersiz testlerinde de düzelme görülmüştür.

İndapamid ile ilişkili:

İndapamid tiazid grubu diüretikler ile ilişkili, indol çekirdeği içeren bir sülfonamid türevidir. İndapamid, kortikal dilüsyon segmentinde sodyumun rezorpsiyonunu 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.

Farmakodinamik etkiler:

PRETERAX ile ilişkili:

PRETERAX, 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, taşifilaksi 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 kombinasyonunununa karşılık enalapril monoterapisinin sol ventrikül hipertrofisi (LVH) 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 enalapril 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 diyastolik 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 arteryel 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 ADE üzerinde yüksek düzeyde yaklaşık %80 rezidüel baskılama mevcuttur..

Yanıt veren olgularda, kan basıncında 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 arterioller periferik dirençteki azalma ile orantılıdır.

İndapamid, sol ventrikül hipertrofisini geriletir.

Tiazid diüretiklerin ve ilişkili maddelerin tepe 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.

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

İki büyük randomize kontrollü çalışmada (ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) and VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ADE inhibitörleri ile anjiyotensin II reseptör blokörlerinin birlikte kullanımını incelenmiştir.

ONTARGET kardiyovasküler veya serebrovasküler hastalık hikayesi olan ya da uç organ hasarı bulgularının eşlik ettiği tip 2 diyabet hastalarında yapılmış bir çalışmadır. VA NEPHRON-D çalışması ise, tip 2 diyabetes mellitusu ve diyabetik nefropatisi olan hastalarda yapılmıştır.

Bu çalışmalar, monoterapi ile karşılaştırıldığında hiperkalemi, akut böbrek hasarı ve / veya hipotansiyon riskinde artış gözlenirken renal ve / veya kardiyovasküler sonuçlar ve mortalite üzerine anlamlı yararlı bir etkinin olmadığını göstermiştir.

Benzer farmakodinamik özellikleri göz önüne alındığında bu sonuçlar diğer ADE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokörleri için de geçerlidir.

Bu nedenle ADE inhibitörleri ile anjiyotensin reseptör blokörleri diyabetik nefropatisi olan hastalarda birlikte kullanılmamalıdır.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) tip 2 diyabet ve kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık veya hepsinin birarada bulunduğu hastalarda ADE inhibitörleri ya da anjiyotensin 2 reseptör blokörleri ile yapılan standart tedaviye aliskiren eklenmesinin yararlarını test etmek için dizayn edilmiş bir çalışmadır. Bu çalışma advers sonuçlanım riskindeki artış nedeniyle erken sonlandırılmıştır. Kardiyovasküler ölüm ve inme plasebo gurubuna göre aliskiren gurubunda sayısal olarak daha fazladır ve advers olaylar ile ciddi advers olaylar (hiperkalemi, hipotansiyon ve böbrek fonksiyon bozukluğu) plasebo gurubuna oranla aliskiren gurubunda daha sık rapor edilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

PRETERAX ile ilişkili:

Perindopril ve indapamid'in 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.

Gıda alımı perindoprilata dönüşümü, dolayısıyla da biyoyararlanımı azalttığı için, perindopril oral yoldan tek doz olarak sabahları yemekten önce alınmalıdır.

Dağılım:

Bağlı 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 müstahzardır. 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.

Eliminasyon:

Perindoprilat idrarla atılır ve bağlı olmayan bölümün son yarı ömrü yaklaşık 17 saattir ve 4 gün içinde sabit duruma ulaşılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum: Perindopril dozu ile plazmada maruz kalışı arasında lineer bir ilişki olduğu daha önce kanıtlanmıştır.

Özel popülasyonlar:

Geriyatrik popülasyon:

Böbrek ve kalp yetmezliği olan hastalarda ve yaşlılarda perindoprilatın eliminasyonu azalmaktadır.

Böbrek yetmezliği olan hastalar:

Böbrek yetmezliği halinde zayıflığın derecesine göre (kreatinin klerensi) doz ayarlaması gereklidir.

Diyaliz:

Perindoprilatın diyaliz klirensi 70 ml/dakikadır.

Sirozlu hastalar:

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:

İndapamid sindirim sisteminden hızla ve tamamen emilir.

Doruk plazma düzeyine insanlarda, ürünün oral uygulanmasından yaklaşık bir saat sonra ulaşılır.

Dağılım:

Plazma proteinlerine bağlanma oranı % 79'dur.

Biyotransformasyon ve eliminasyon:

Eliminasyon yarılanma ömrü 14 ila 24 saat arasındadır (ortalama 18 saat). Tekrarlanan dozlar birikime yol açmaz. Atılım, inaktif metabolitler halinde temel olarak idrar (%70) ve dışkı yolu ile (%22) gerçekleşmektedir.

Özel popülasyonlar:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda indapamid farmakokinetiği değişmez.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

PRETERAX'ın toksisitesi, bileşenlerinden az miktarda yüksektir. Sıçanda böbrek manifestasyonlarının artmadığı görülmektedir. Bununla beraber kombinasyon, köpeklerde gastrointestinal toksisite oluşturmaktadır. Buna ek olarak, sıçanlarda anne üzerindeki toksik etkilerin artmış olduğu (perindopril ile karşılaştırıldığında) görülmüştür. Yine de, yan etkiler, kullanılan terapötik dozlarla karşılaştırıldığında, çok belirgin bir güvenilirlik aralığına karşılık gelen dozlarda ortaya çıkmaktadır.

Perindopril ve indapamid ile ayrı ayrı yapılan prelinik çalışmalarda genotoksik, karsinojenik sonuçlar elde edilmemiştir. Üreme toksikolojisi çalışmaları embriyotoksikite veya teratojenisite göstermemiş ve fertilité engellenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat
Magnezyum stearat (E470B)
Kolloidal hidrofobik silika
Mikrokristalin selüloz

6.2. Geçimsizlikler

Veri yoktur.

6.3. Raf ömrü

Raf ömrü 36 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

30°C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız. Nemden korumak için kutuyu sıkıca kapalı tutunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC /Alüminyum blister ambalajlarda ve desikan içeren ikinci ambalajlarda.

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

“Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

LES LABORATOIRES SERVIER – FRANSA lisansı ile,
Servier İlaç ve Araştırma A.Ş.
Beybi Giz Kule, Meydan Sok. No.1 Kat: 22-23
34398 Maslak, İstanbul
Tel : 0212 329 14 00
Faks : 0212 290 20 30

8. RUHSAT NUMARASI

105/74

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.03.1999
Ruhsat yenileme tarihi: 11.11.2005

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ