

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ACEPER 8 mg tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Perindopril tert-butilamin 8.00 mg

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz (susuz) 120.924 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz beyazımsı, yuvarlak bikonveks tabletler.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

ACEPER,

- Hipertansiyon
- Stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda konvansiyonel tedaviye ilave kullanılan perindopril, kardiyak olayları azaltmada endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı süresi:

Hipertansiyon tedavisinde:

Önerilen başlangıç dozu sabahları bir kez alınan 4 mg'dır.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi kuvvetli bir şekilde aktive olmuş hastalarda (özellikle, renovasküler hipertansiyon, tuz ve/veya hacim depleksyonu, kardiyak dekompenstasyon veya şiddetli

hipertansiyon) başlangıç dozundan sonra kan basıncında aşırı bir düşüş meydana gelebilir. Bu gibi hastalarda 2 mg'lık başlangıç dozu önerilir ve tedaviye başlama tıbbi gözetim altında yapılmalıdır.

Doz, tedaviden bir ay sonra 8 mg'a çıkarılabilir.

ACEPER ile tedaviye başlanmasından sonra semptomatik hipotansiyon meydana gelebilir; bu daha çok aynı zamanda diüretiklerle tedavi gören hastalarda olur. Bu nedenle, bu hastalarda hacim ve/veya tuz azalması olduğundan dikkatli olunmalıdır.

Eğer mümkünse ACEPER ile tedaviye başlanmadan 2 – 3 gün önce, diüretik kesilmelidir.

Diüretiği kesilemeyen hipertansif hastalarda, perindopril tedavisi 2 mg ile başlatılmalıdır. Renal fonksiyon ve serum potasyum izlenmelidir. Sonraki ACEPER dozu, kan basıncı cevabına göre ayarlanmalıdır. Eğer gerekirse, diüretik tedavisi yeniden sürdürülebilir.

Yaşlı hastalarda tedaviye 2 mg ile başlanılmalıdır. Doz, eğer gerekliyse renal fonksiyonun cevabına bağlı olarak aşamalı şekilde bir ay sonra 4 mg'a, daha sonra da 8 mg'a çıkarılabilir (Bknz; Böbrek yetmezliğinde dozaj ayarlamasına ilişkin tablo).

Kardiyak olay riskini azaltmada:

Stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda, konvansiyonel tedaviye ilave kullanılan ACEPER'e ilk iki hafta günde bir kez 4 mg doz ile başlanmalı, daha sonra renal fonksiyona göre günde bir kez 8 mg'a yükseltilmelidir.

#### **Uygulama şekli:**

Gıda alınması aktif metabolit perindoprilat'a dönüşümü ve bundan dolayı biyoyararlanımı azalttığından, ACEPER yemeklerden önce ve sabahları günde bir kez alınmalıdır.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

##### **Böbrek yetmezliği:**

Perindopril dozu böbrek yetersizliğinin derecesine göre ayarlanmalıdır.

Kreatinin klerensi 60 ml/dak. ya da daha yüksek olduğunda, dozu değiştirmeye gerek yoktur.

Kreatinin klerensi 60 ml/dak. ya da daha düşük olduğunda aşağıdaki tabloya bakınız:

| Kreatinin klirensi (ml/dak)                       | Önerilen doz         |
|---|----------------------|
| $30 < Cl_{CR} < 60$                               | 2 mg / gün           |
| $15 < Cl_{CR} < 30$                               | 2 mg/ iki günde bir  |
| *Hemodiyaliz hastalarında, $Cl_{CR} < 15$ ml/dak. | Diyaliz gününde 2 mg |

\* Perindoprilat'ın diyaliz klerensi 70 ml/dak. Hemodiyalizdeki hastalarda, doz diyaliz sonrası alınmalıdır.

### **Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. (Bknz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve Farmakokinetik özellikler).

### **Pediyatrik popülasyon:**

Perindopril'in etkinliği ve güvenilirliği saptanmadığından tek veya kombinasyon olarak çocuklarda kullanılması tavsiye edilmemektedir.

### **Geriatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalar, bir hafta günde bir kez 2 mg, sonraki hafta günde bir kez 4 mg almalıdır; daha sonra, renal fonksiyona bağlı olarak doz günde bir kez 8 mg'a yükseltilebilir (Bakınız, Böbrek yetmezliğinde dozaj ayarlamasına ilişkin tablo)

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Bu ürünün herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılık
- Perindopril'e veya başka ADE inhibitörüne karşı aşırı duyarlılık
- Önceki ADE inhibitör terapisine eşlik eden anjiyonörotik ödem hikayesi (Quincke ödemi)
- Kalıtsal / sebebi bilinmeyen anjiyonörotik ödem
- Gebelik
- Laktasyon
- Potasyum tutucu diüretikler, potasyum tuzları, lityum ile kombinasyonlar (Bknz. İlaç etkileşimleri)

- Bilateral renal arter stenozu veya fonksiyonel böbrekte renal arter stenozu
- Hiperkalemi

#### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Immuno-suppressed hastalarda Nötropeni/agranülositoz riski:

Nötropeni riski doz ve tip alakalı gözüktür ve hastanın klinik statüsüne bağlıdır. Komplike olmayan hastalarda çok nadir görülür ama böbrek yetmezliğinin bazı düzeylerine sahip hastalarda, özellikle kollajen vasküler hastalığı eşlik ettiğinde (sistemik lupus eritematosus, skleroderma ve immunosupresif ajanlarla tedavi), nötropeni oluşabilir. ADE inhibitörünün kesilmesinden sonra geri dönüşümlüdür.

Bu olayları önlemenin en iyi yolu, önerilen dozlara tam olarak uyulmasıdır. Bununla birlikte, ADE inhibitörünün kullanılması gerekiyorsa, risk/ yarar oranı dikkatlice değerlendirilmelidir.

Anjiyonötik ödem (Quincke ödemi):

Perindopril'ide içeren ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda nadir olarak yüz, ekstremiteler, dudak, dil, glotis ve/veya larenks anjiyoödem vakaları bildirilmiştir. Bu tür durumlarda perindopril hemen kesilmelidir ve ödem ortadan kalkıncaya kadar hasta izlenmelidir. Semptomları ortadan kaldırmak için antihistaminikler kullanılmakla birlikte yalnızca yüz ve dudaklardaki ödem genellikle tedavi gerektirmeden iyileşmektedir.

Larenks ödemi ile birlikte görülen anjiyoödem ölümcül olabilir. Solunum yollarında tıkanıklığa yol açabilen dil, glotis veya larenks ödemi vakalarında hemen subkutanöz adrenalın çözeltisi 1:1000 (0.3- 0.5 mL) uygulanmalı ve uygun başka bir tedavi yapılmalıdır.

Bu hastalarda daha sonra bir ADE inhibitörü reçete edilmemelidir. (Bknz. Kontrendikasyonlar)

ADE inhibitörü tedavisine bağlı olmayan bir anjiyoödem hikayesi olan hastalarda, ADE inhibitörüne bağlı anjiyoödem riski artar.

Desensitizasyon esnasında anafilaktoid reaksiyonlar:

ADE inhibitör alan, himenoptera (arılar, yabanarıları) venom desensitizasyon altındaki hastalarda nadir olarak anafilaksi benzeri reaksiyonlar görülmüştür. Desensitizasyon altındaki alerjik hastalarda ADE inhibitör ile tedavi dikkatle uygulanmalı ve venom immünoterapi takibindeki

hastalarda sakınılmalıdır. Bu reaksiyonların oluşumu ADE inhibitör ve desensitizasyon ile tedavi edilen hastalarda tedavinin en az 24 saat süre ile kesilmesi sonrasında önlenir.

Diyaliz membranlara tabi tutulan hastalarda anafilaktoid reaksiyonlar:

ADE inhibitörü alan hastalarda yüksek permeabilitesi olan membranların veya dekstran sülfatta adsorbsiyon ile düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) aferesis yönteminin kullanıldığı hemodiyaliz sırasında anafilaksi benzeri reaksiyonlar görülmüştür. Bu tip kombinasyonlardan kaçınmak gerekir. Bu reaksiyonların oluşumu ADE inhibitörü ve LDL aferesis ile tedavi edilen hastalarda tedavinin en az 24 saat süre ile kesilmesi sonrasında önlenir.

Öksürük:

ADE inhibitörü kullanan hastalarda kuru öksürük bildirilmiştir. İnatçılığı ve tedavi kesildiğinde ortadan kalkması ile barizdir. Ortaya çıktığında, bu semptomun ilaca bağlı olma olasılığı dikkate alınmalıdır. ADE inhibitörü tedavisi mutlaka gerekiyorsa, tedavi sürdürülebilir.

Çocuklar:

Perindoprilin çocuklardaki etkinliği ve güvenilirliği belirlenmemiştir.

Hipotansiyon ve/veya böbrek yetmezliği riski (kalp yetmezliği, su ve elektrolit kaybı vs.):

Başlangıçta kan basıncı düşük olan hastalarda, renal arter stenozu, konjestif kalp yetmezliği, ödem ve ascites ile birlikte siroz durumunda özellikle su ve sodyum kaybında (sıkı sodyumsuz diyet ya da uzun dönem diüretik tedavisi) renin anjiyotensin aldosteron sisteminin anlamlı olarak uyarıldığı gözlemlenmektedir.

Bu nedenle, bu sistemin bir ADE inhibitörüyle bloke edilmesi, özellikle ilk dozda ve tedavinin ilk iki haftası boyunca kan basıncında ani bir düşüşe ve/veya ender ve değişken bir aralık içinde olsa da, plazma kreatininde bazı vakalarda akut olabilen fonksiyonel böbrek yetersizliğini yansıtan bir artışa yol açabilir.

Bu gibi durumlarda, tedaviye kademeli olarak ve gerekiyorsa düşük doz ile başlanmalıdır.

Yaşlı hastalar:

Tedaviden önce, böbrek fonksiyonu, kan potasyumu değerlendirilmelidir. Daha sonra, ani kan basıncı düşüşünü engellemek için, özellikle su ve sodyum kaybı durumunda, kan basıncının verdiği yanıtı göre başlangıç dozu titre edilir.

Ateroskleroz tanısı konmuş hastalar:

Tüm hastalarda hipotansiyon riski olduğu için, iskemik kalp hastalığı ya da serebrovasküler yetersizliği olan hastalara reçete ederken, tedaviye düşük bir dozla başlanarak özel bir dikkat gösterilmelidir.

Renovasküler hipertansiyon:

Renovasküler hipertansiyon tedavisi revaskülarizasyondur. Bununla birlikte, cerrahi düzeltmeyi bekleyen ya da cerrahinin olanaklı olmadığı renovasküler hipertansiyonlu hastalarda ADE inhibitörleri yararlı olabilir.

Tedaviye hastanede düşük bir doz ile başlamalı ve tedavi kesildiğinde bazen geri dönülebilen fonksiyonel böbrek yetmezliği gözlemlendiği için böbrek fonksiyonu ve potasyum düzeyleri izlenmelidir.

Risk altındaki diğer popülasyonlar:

Şiddetli kalp yetmezliği (evre IV) ya da insüline bağımlı diyabeti (potasyum düzeyleri yükselmesine spontan eğilim) olan hastalarda, tedaviye, yakın gözetim altında düşük bir doz ile başlanmalıdır. Kroner yetmezliği olan hipertansif hastalarda beta blokör tedavisinin kesilmesine gerek yoktur. ADE inhibitör tedavisi beta blokör tedavisine eklenebilir. Ancak bu durumda hekim kontrolü ve onayı şarttır.

Anemi:

Böbrek transplantı alıcılarında ya da diyaliz hastalarında hemoglobin düzeylerinde azalmayla birlikte anemi gözlemlenmiştir. Bu etki doza bağımlı olmaktan çok ADE inhibitörlerinin etki mekanizmasıyla ilişkili gibi görünmektedir.

Bu azalma orta derecededir, tedavinin başlamasından itibaren 1 ile 6 ay arasında oluşur ve daha sonra stabil kalır. Tedavi kesildiğinde geri dönüşümlüdür. Hematolojik parametreler düzenli olarak izlendiğinde tedavi sürdürülebilir.

**Cerrahi:**

Anestezi durumunda ve özellikle anestezi, hipotansif potansiyeli olan ajanlarla yapıldığında, ADE inhibitörleri hipotansiyona neden olmaktadır. Mümkünse cerrahiden 2 gün önce perindopril gibi uzun etkili ADE inhibitörleri kesilmelidir.

**Aortik stenoz/ hipertrofik miyokart hastalığı:**

ADE inhibitörleri, sol ventrikülün dışarı akan sisteminde tıkanma olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

**Karaciğer yetmezliği:**

ADE inhibitörleri nadiren 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 hepatik enzimlerinde belirgin yükselme görünen hastalarda ADE inhibitörü kullanımı kesilmeli ve gerekli medikal takip başlatılmalıdır (Bknz bölüm 4.8 “İstenmeyen etkiler”).

**Laktoz intoleransı:**

ACEPER, laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

**Önerilmeyen kombinasyonlar:**

**Lityum:**

Sodyumsuz diyetle olduğu gibi, lityum düzeylerindeki bir artış, aşırı doz belirtileri yapabilir (lityumun böbrek yoluyla atılımında azalma). Bir ADE inhibitörü ve diüretik kombinasyonunun kullanımı gerekiyorsa, lityum düzeyleri yakından izlenmeli ve doz ayarlanmalıdır.

Estramustin:

Anjiyonörotik ödem gibi istenmeyen etkilerde artış riski (anjiyoödem) vardır.

Potasyum tutucu diüretikler (amilorid, potasyum kanrenoat, spironolakton, triamteren, tek başına ya da kombinasyon biçiminde...), potasyum tuzları:

Özellikle böbrek yetmezliği durumlarında (potasyum tutucu etkilerin eklenmesi) hiperkalemi potansiyel olarak ölümcüldür. Potasyum düzeylerinin düşük olması dışında potasyum artırıcı ajanlar ADE inhibitörleri ile birlikte kullanılmamalıdır.

Anestetik ilaçlar:

ADE inhibitörleri, bazı anestetik ilaçların hipotensif etkilerini artırır.

Allopurinol, sitostatik veya immunosupresif ajanlar, sistemik kortikosteroidler veya prokainamid:

ADE inhibitörleri ile birlikte uygulanması lökopeni riskini artırabilir.

Antihipertansif ajanlar:

ADE inhibitörlerinin hipotensif etkileri artar.

Kullanım için önlem alınmasını gerektiren kombinasyonlar:

Antidiyabetik ajanlar (insülin, hipoglisemik sülfonamidler):

Kaptopril, enalapril için tanımlanan uyarı ve önlemler dikkate alınmalıdır. ADE inhibitörlerinin kullanımı, insülin ya da sülfonamid tedavisi alan hastalarda hipoglisemik etkiyi artırabilir. Hipoglisemi çok ender görülmektedir (insülin gereksiniminin azalmasına yol açan glukoz toleransında düzelme). Perindopril tedavisi alan diyabetik hastalar, kan glukozunun kendi kendilerine izlemeye yönlendirilmelidir.

Baklofen:

Antihipertansif etkide artış görülebilir. Gerekli olduğunda kan basıncı ve böbrek fonksiyonu izlenmeli ve antihipertansif ajanın dozu ayarlanmalıdır.



Tiyazid benzeri diüretikler:

Daha önceden su ve sodyum kaybının olduğu durumlarda, bir ADE inhibitörüyle yapılan tedavinin başlangıcında ani hipotansiyon ve/veya akut böbrek yetersizliği riski mevcuttur.

Daha önceki diüretik tedavisinin su ve sodyum kaybına yol açmış olabileceği (son zamanlarda diüretiklerle tedavi edilmiş hastalar, az tuzlu diyet uygulayan hastalar, hemodiyaliz hastaları) hipertansif hastalarda aşağıdakiler önerilmektedir:

- ADE inhibitörü tedavisine başlamadan önce, diüretiğin kesilmesi ve daha sonra gerekli olduğunda potasyum tutucular dışında bir diüretikle tedaviye yeniden başlanması ya da,
- Tedaviye düşük doz ADE inhibitörü ile başlanması ve dozun giderek artırılması.

Tüm vakalarda, ADE inhibitörü tedavisine başlandıktan sonra ilk birkaç hafta boyunca böbrek fonksiyonlarının (kan kreatininin) izlenmesi gerekir.

N.S.A.I. (sistemik yol), yüksek doz salisilatlar:

Dehidrate hastalarda akut renal yetmezliği (glomerüler filtrasyonda azalma). Hasta iyi hidratlanmalıdır ve tedavinin başlangıcında renal fonksiyon izlenmelidir.

Dikkate alınması gereken kombinasyonlar:

Amifostin:

Antihipertansif etkide artış.

Trisiklik antidepresanlar, nöroleptikler:

Antihipertansif etki ve ortostatik hipotansiyon riski artar (aditif etki).

Kortikosteroidler, tetrakosaktid:

Antihipertansif etkide azalma (Kortikosteroidlere bağlı su ve sodyum retansiyonu).

Ürolojik kullanılan alfablokörler: alfuzosin, prazosin, terazosin, tamsulosin

Hipotansif etkide ve ortostatik hipotansiyonda artış riski mevcuttur.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

Yoktur.

## **4.6. Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi X'dir.

ACEPER gebelik döneminde kontrendikedir.

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

### **Gebelik dönemi**

ACEPER'in gebeliğin ilk trimestirinde kullanılması önerilmez. Planlanan veya gerçekleşmiş bir gebelik varsa en kısa zamanda alternatif tedaviye başlanmalıdır. İnsanlar üzerinde uygun ve kontrollü çalışmalar gerçekleştirilmemiştir, ancak ilk trimestirde ilaca maruz kalan sınırlı sayıdaki vakada aşağıda tanımlandığı gibi insanda fetotoksisite ile tutarlı herhangi bir malformasyon gözlemlenmemiştir.

ACEPER gebeliğin ikinci ve üçüncü trimestirlerinde kontrendikedir (**bakınız bölüm 4.3**).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü gebe kadınlara uzun süre verildiğinde fetotoksisite (böbrek fonksiyonlarında azalma, oligohidramnios, kafatası kemik oluşumunda gecikme) ve neonatal toksisiteye (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) neden olur. (bakınız bölüm 5.3).

Gebeliğin ikinci trimestirinde ACEPER'e maruz kalınmışsa böbrek fonksiyonlarının ve kafatasının ultrason ile kontrol edilmesi tavsiye edilir.

### **Laktasyon dönemi**

ADE inhibitörleri anne sütüne geçebilir. Emziren annelerin ADE inhibitörleri aldığıında emzirmemeleri tavsiye edilir.

### **Üreme yeteneđi / Fertilité**

Üreme toksikoloji çalışmalarında (sıçan, fare, tavşan ve maymunlarda) embriyotoksisite veya teratojenisite belirtisi gözlenmemiştir (bakınız bölüm 5.3).

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Bazen baş dönmesi ve yorgunluk olabilir.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Perindopril ile tedavi esnasında aşağıdaki istenmeyen etkiler gözlemlenmiştir ve aşağıdaki sıklıkta 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  $< 1/1000$ ); izole raporlar dahil çok seyrek ( $< 1/10000$ ).

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın olmayan: ruhsal durum veya uyku bozuklukları

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: baş ağrısı, sersemlik, baş dönmesi, parastezi

Çok seyrek: zihin karışıklığı

### **Göz hastalıkları**

Yaygın: görme bozukluğu

### **Kulak ve labirent hastalıkları**

Yaygın: kulak çınlaması

### **Kardiyovasküler sistem hastalıkları**

Yaygın: hipotansiyon ve hipotansiyona bağlı etkiler

Çok seyrek: büyük olasılıkla yüksek risk grubu hastalarda, aşırı hipotansiyona bağlı olarak aritmi, anjina pektoris, miyokard infarktüs ve inme

### **Solunum sistemi, göğüs ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın: öksürük, ses bozukluğu

Yaygın olmayan: eozinofilik pnömoni, rinit

### **Sindirim sistemi hastalıkları**

Yaygın: bulantı, kusma, karın ağrısı, tat duyusunda bozukluk, dispepsi, diyare, konstipasyon

Yaygın olmayan: ağız kuruluğu

Çok seyrek: pankreatit

### **Karaciğer safra hastalıkları**

Çok seyrek: sitolitik veya kolestatik hepatit

### **Deri ve derialtı dokusu hastalıkları**

Yaygın: döküntü, kaşıntı

Yaygın olmayan: yüz, ekstremiteler, dudak, mukus membranları, dil, glotis ve/veya larenks anjiyoödem, ürtiker

Çok seyrek: eritema multiform

### **Kas ve iskelet sistemi, bağ dokusu, kemik hastalıkları**

Yaygın: kas krampları

### **Böbrek ve idrarla ilgili hastalıklar**

Yaygın olmayan: böbrek yetmezliği

Çok seyrek: akut böbrek yetmezliği

## **Üreme sistemi ve göğüs hastalıkları**

Yaygın olmayan: impotans

## **Genel hastalıklar**

Yaygın: asteni

Yaygın olmayan: terleme

## **Kan ve lenfatik sistem hastalıkları**

Hemoglobin ve hematokritte düşüş, trombositopeni, lökopeni/nötropeni ve agranülositoz ve pansitopeni vakaları çok seyrek bildirilmiştir. Konjenital G-6PDH yetmezliği olan hastalarda, çok seyrek olarak hemolitik anemi vakaları bildirilmiştir.

## **Tetkikler**

Özellikle şiddetli renal yetmezlik, şiddetli kalp yetmezliği ve renovasküler hipertansiyon olduğunda, kan üresi ve plazma kreatinininde artış ve tedavinin kesilmesiyle geri döndürülebilir hiperkalemi oluşabilir. Karaciğer enzimlerinde ve serum bilirubinde artış nadiren bildirilmiştir.

## **Klinik deneyler**

Randomize EUROPA çalışmasında sadece ciddi advers etkiler toplanmıştır. Ciddi advers etki görülen hasta sayısı azdır: 6122 perindopril hastasının 16'sı (%0.3) ve 6107 plasebo hastasının 12'si (%0.2). Perindopril ile tedavi edilen hastaların 6'sında hipotansiyon, 3'ünde anjiyoödem ve 1'inde ani kalp durması görülmüştür. Öksürük, hipotansiyon ve diğer intolerans nedenlerine bağlı olarak, perindopril grubunda plasebo grubuna göre daha fazla hasta tedaviyi bırakmıştır. (%6.0 (n=366)'ya karşılık % 2.1 (n=129)).

## **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Aşırı doz durumunda en muhtemel advers olay bazen bulantı, kusma, kramplar, baş dönmesi, uyuklama, zihin karışıklığı, anüri'ye ilerleyebilen oligürinin (hipovolemi'den dolayı) eşlik ettiği hipotansiyondur. Tuz ve su dengesizlikleri (düşük sodyum düzeyleri, düşük potasyum düzeyleri) oluşabilir.

Alınacak ilk önlemler, gastrik lavaj ve/veya aktif kömür ile ilacın atılmasıdır, sonra hastanede sıvı ve elektrolit dengesinin normale dönmesi sağlanmalıdır.

Eğer belirgin hipotansiyon oluşursa, başı biraz aşağıda olacak şekilde sırtüstü yatırılmalıdır.

Eğer gerekli ise, izotonik tuz çözeltisinin intravenöz infüzyonu verilmelidir. Perindopril'in aktif formu perindoprilat diyalize edilebilir (Bknz. Farmakokinetik özellikler)

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: ADE inhibitörleri

ATC kodu: C09A A04

Perindopril, anjiyotensin I'i, bir vazokonstriktör olan anjiyotensin II'ye dönüştüren anjiyotensin dönüştürücü enzimin bir inhibitörüdür (ADE inhibitörü). Ayrıca, adrenal korteks ile aldosteron sekresyonunu ve bir vazodilatör olan bradikinin'in inaktif heptapeptidlere yıkılmasını stimüle eder.

Bu nedenle:

- Aldosteron sekresyonunu azaltır,
- Aldosterondan kaynaklanan negatif feedback'in olmaması nedeniyle plazma renin aktivitesini artırır,
- Kas ve böbrek üzerindeki seçici aktiviteyle total periferik direnci azaltır, bu kronik tedavi sırasında su ve sodyum tutmaya veya refleks taşikardiye yol açmayan bir azalmadır. Perindopril renin konsantrasyonları düşük veya normal hastalarda antihipertansif bir aktivite gösterir.

Perindopril aktif metaboliti olan perindoprilat aracılığıyla etki gösterir, diğer metabolitleri inaktiftir.

Antihipertansif aktivitenin özellikleri

Perindopril hipertansiyonun tüm derecelerinde etkilidir: hafif, orta, şiddetli. Hem yatar pozisyonda hem de ayakta sistolik ve diyastolik arteriyal basıncında bir azalma gözlenmektedir.

Antihipertansif aktivite, tek dozdan sonra 4 ile 6 saat sonra maksimum düzeye çıkar ve 24 saat boyunca sürer.

24. saatte ADE'nin rezidüel blokajı yüksek bir düzeyde, yaklaşık % 80'dir.

Yanıt veren hastalarda, normal kan basıncına 1 ay sonra ulaşılır ve taşiflaksis olmaksızın sürdürülür.

Tedavinin kesilmesi hipertansiyonda rebound etkisine yol açmaz.

Perindopril vazodilatör özellikler gösterir ve ana arteriyal damarların elastik özelliklerini düzeltir, rezistans arterlerde histomorfometrik değişiklikleri düzeltir, sol ventrikül hipertrofinde azalma gösterir.

Eğer gerekiyorsa, tiazid diüretiklerin eklenmesi aditif sinerjiye yol açar.

Bir ADE inhibitör ile tiazid diüretik kombinasyonu, sadece diüretik olduğunda eşlik eden hipokalemi riskini azaltır.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

#### Emilim:

Perindopril, oral yoldan hızla emilir. Emilen miktar uygulanan dozun %65-70'idir.

Perindopril hidrolize olarak bir spesifik ADE inhibitörü olan perindoprilata dönüşür. Oluşan perindoprilat miktarı alınan gıda ile değişir. Perindoprilat'ın pik plazma konsantrasyonuna 3-4 saat içinde ulaşır.

#### Dağılım:

Plazma proteinlerine bağlanma %30'dan azdır ve konsantrasyona bağımlıdır.

#### Biyotransformasyon:

Aktif perindoprilata ek olarak, perindoprilin hiçbiri aktif olmayan beş metaboliti vardır. Perindoprilatın doruk plazma konsantrasyonuna 3-4 saatte ulaşılmaktadır.

#### Eliminasyon:

Günlük tek doz olarak tekrarlanan perindopril uygulama sonrası kararlı duruma ortalama 4 gün içinde ulaşılır. Perindoprilat'ın etkili eliminasyon yarılanma ömrü 24 saattir.

Konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda perindoprilat klerensi azalmaktadır.

### Doğrusallık:

Perindopril dozu ve ortaya çıkan plazma konsantrasyonu arasında lineerlik kanıtlanmıştır.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

Yaşlılarda veya böbrek yetmezliği nedeniyle kreatinin klerensi 60 ml/dak.'nın altında olan hastalarda perindoprilat plazma konsantrasyonları anlamlı ölçüde yüksektir. Kalp yetmezliği olan hastalarda eliminasyon da yavaşlar.

Perindopril'in diyaliz klerensi 70 ml/dak.'dır.

Sirozlu hastalarda perindopril'in kinetiği değişir: ana molekülün hepatik klerensi yarıya düşer. Bununla birlikte, oluşan perindoprilat miktarı düşmez bu yüzden doz ayarlanması gerekli değildir.

ADE inhibitörleri plasentaya geçer.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

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

İn vitro ya da in vivo çalışmalarda mutajenisite gözlenmemiştir.

Üreme toksikoloji çalışmalarında (sıçan ve maymunlarda) embriyotoksisite veya teratojenisite belirtisi gözlenmemiştir.

İn vitro ve in vivo çalışmalarda mutajenisite gözlenmemiştir.

Üreme toksikoloji çalışmalarında (sıçan, fare, tavşan ve maymunlarda) embriyotoksisite veya teratojenisite belirtisi gözlenmemiştir. Ancak, sınıf olarak anjiyotensin dönüştürücü enzimleri kemirgenler ve tavşanlarda, geç fetal gelişme üzerine advers etki uygulayarak, fetal ölüme ve konjenital etkilere yol açmıştır; renal lezyonlar ve peri ile post natal mortalitede artış gözlenmiştir.

Sıçan ve farelerde yapılan uzun dönem çalışmalarda karsinogenisite gözlenmemiştir.



## **6. FARMASÖTİK BİLGİLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Laktoz (susuz)

Mısır nişastası

Mikrokristalin selüloz PH102

Talk

Magnezyum stearat

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bugüne kadar belirlenmiş herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

30 tablet içeren Alüminyum/Alüminyum blister ve karton kutu ambalaj.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

GENERİCA İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

Dikilitaş Mah. Yıldız Posta Cad. 48/4

34349-Esentepe-İSTANBUL

Tel: 0 212 376 65 00

Faks: 0 212 213 53 24

**8. RUHSAT NUMARASI**

229/57

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 16.02.2011

Ruhsat yenileme tarihi: -

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

-