

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ACEPER PLUS 2 mg/0.625 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Perindopril tert-butilamin 2 mg (1.769 mg Perindopril sodyum tuzuna ve 1.669 mg Perindopril'e eşdeğer)

İndapamid 0.625 mg

Yardımcı maddeler:

Susuz laktoz 61.105 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz beyazımsı, iki yüzü çentikli, oblong tabletler. "2" baskısı çentiğin tek tarafında bulunur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ACEPER PLUS, esansiyel hipertansiyonun tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

ACEPER PLUS, tercihen sabahları aç karnına olmak üzere günde tek doz olarak alınır. Kan basıncının kontrol altına alınmadığı durumlarda günlük doz iki katına çıkarılmalıdır.

Uygulama şekli:

ACEPER PLUS, oral kullanım içindir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği

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

Hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30-60 ml/dak) azami doz günde bir tablet ACEPER PLUS 2 mg/0.625 mg tablet olmalıdır.

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

Normal tıbbi kontrol olarak kreatinin ve potasyumun periyodik takibi gerekir. (Bakınız 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.

(Bakınız bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2)

Pediyatrik popülasyon

Perindoprilin çocuklar ve ergenler üzerinde tek başına veya kombinasyon şeklinde etkinliği ve güvenilirliği ortaya koyulmadığından çocuklar ve ergenler tarafından kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon

Yaşlılarda tedaviye ACEPER PLUS 2 mg/0.625 mg tablet'in normal dozu olan günde tek tablet ile başlanır (Bakınız bölüm 4.4 "Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri")

4.3 Kontrendikasyonlar

Perindopril ile ilişkili:

Bu ilaç aşağıdaki durumlarda KESİNLİKLE KULLANILMAMALIDIR:

- Perindopril'e veya herhangi diğer bir ADE inhibitörüne aşırı duyarlılık
- Önceden anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitör tedavisi ile ilişkili görülen anjiyonörotik ödem (Quincke ödemi) hikâyesi
- Kalıtsal veya idiyopatik anjiyonörotik ödem
- Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde (bakınız bölüm 4.6)

İndapamid ile ilişkili:

Bu ilaç aşağıdaki durumlarda KESİNLİKLE KULLANILMAMALIDIR:

- İndapamid veya diğer sülfamidlere aşırı duyarlılık
- İleri derece böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 ml/dak)
- Karaciğer ensefalopatisi
- İleri derece karaciğer yetmezliği
- Düşük potasyum düzeyleri (hipokalemi)
- Genel bir kural olarak, bu ilacın torsades de pointes'e neden olan non-antiaritmik ilaçlarla kombine olarak kullanımı önerilmemektedir (bakınız bölüm 4.5)

- Laktasyon (bakınız bölüm 4.6)

ACEPER PLUS ile ilişkili:

- Yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
Yeterli veri bulunmadığı için, ACEPER PLUS'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 Perindopril/İdapamidde kombinasyonunda, bileşenlerin ayrı ayrı onaylanmış düşük dozları ile kıyaslandığında hipokalemi (bakınız bölüm 4.8) dışında advers etkilerde önemli bir azalma görülmemiştir. Hasta kendisi için yeni olan iki antihipertansif maddeye aynı anda maruz kaldığı takdirde idiyosenkratik reaksiyonlarda artan bir sıklık görülebilir. Riskleri azaltmak için hasta dikkatle izlenmelidir.

Lityum:

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

Perindopril ile ilişkili:

İmmüno-Depresif Hastalarda Nötropeni/Agranülositoz Riski:

Nötropeni riski doza ve hasta türüne bağlı görülmekte ve hastanın klinik durumuna göre değişmektedir. Bu durum komplikasyon sergilemeyen hastalarda çok nadir rastlansa da, sistemik lupus eritematozus veya skleroderma gibi kollajen vasküler rahatsızlığına ve immünosüpresif ilaçlar ile tedaviye bağlı olarak çeşitli seviyelerde böbrek yetmezliği olan hastalarda görülebilmektedir. Bu risk anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile tedavi kesildiğinde sona ermektedir.

Önceden belirlenmiş dozlara kesin bir biçimde uyulmasının, bu olayların başlamasını önlemenin en iyi yolu olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, bu tür hastalara anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü uygulanması gerekli ise, risk/yarar oranı dikkatle değerlendirilmelidir.

Anjiyonörotik Ödem (Quincke Ödemi):

Perindopril'in de aralarında bulunduğu anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda, nadiren yüzde, ekstremitelerde, dudaklarda, dilde, glottiste ve/veya larinkste anjiyonörotik ödem görülebildiği bildirilmiştir. 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 kullanılabilse de genellikle tedavisiz düzeler.

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.

Bu hastalarda daha sonra da anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü tedavisinden kaçınılmalıdır (bakınız bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Önceden anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitör tedavisi ile ilişkili olmayan Quincke ödemi öyküsü bulunan hastalarda da anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü tedavisi ile Quincke ödemi oluşma riski yüksektir.

Desensitizasyon Sırasında Anafilaktik Reaksiyonlar:

Nadir olarak, himenoptema (arı, eşekarası) venom desensitizasyonu uygulanan hastalarda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile tedavi sırasında hayatı tehlikeye sokabilecek anafilaktik reaksiyonlar gözlemlenmiştir. Desensitizasyon uygulanan alerji hastalarında anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü çok dikkatli olarak başlatılmalı ve venom immünoterapisi uygulanan hastalarda kullanılmamalıdır.

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

Diyaliz Membranına Maruz Kalan Hastalardaki Anafilaktik Reaksiyonlar:

Yüksek geçirgenlikte membranlı ya da dekstran sülfat emilimi yoluyla düşük yoğunlukta lipoprotein aferezi ile dializ sırasında anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü alan hastalarda hayatı tehlikeye sokabilecek anafilaktik reaksiyonlar gözlemlenmiştir. Bu hastalarda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ile tedavi yapılmamalıdır.

Hem anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü tedavisi hem de düşük yoğunlukta lipoprotein aferezi gereken hastalarda en azından geçici olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü tedavisine 24 saat ara vermek bu reaksiyonların meydana gelmesini engellemiştir.

Potasyum tutucu diüretikler, potasyum tuzları:

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

İndapamid ile ilişkili:

Karaciğer hastalığı bulunan hastalarda tiazid diüretikler ve ilişkili maddeler karaciğer ensefalopatisine yol açabilir. Böyle hastalarda diüretik uygulaması derhal kesilmelidir.

Sültoprid:

İndapamid ile sültoprid kombinasyonu genel olarak tavsiye edilmemektedir (bakınız bölüm 4.5)

Özel kullanım önlemleri

Perindopril ve indapamidde ortak:

Böbrek Yetmezliği:

İleri derece böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30 ml/dak'nın altında olduğu) 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-Tuz Kaybı:

Daha önceden sodyum kaybı (özellikle de böbrek arter stenozu) olan hastalarda ani hipotansiyon riski bulunmaktadır.

Araya girebilecek bir ishal veya kusma ile kolayca gelişebileceğinden, hasta su ve tuz kaybının klinik belirtileri açısından sistematik olarak izlenmelidir. Böyle 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 bileşenlerinin yalnızca biri ile başlanabilir.

Potasyum Düzeyleri:

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

Yardımcı maddeler:

ACEPER PLUS, laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intolerans, Lapp laktaz yetmezliği veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemleri olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Perindopril ile ilişkili:

Öksürük:

Anjiyotensin dönüştürücü enzim 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 anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü tedavisinin vazgeçilemez olduğu kararına varılmışsa, tedavinin sürdürülmesi düşünülebilir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklar ve ergenlik çağındaki gençler üzerinde perindopril'in tek başına veya kombinasyon şeklinde etkinliği ve güvenilirliği ortaya konmamıştır.

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

Belirgin su-tuz kaybı durumlarında (katı tuz kısıtlayıcı rejim veya uzamış diüretik tedavisi), başlangıçtaki kan basıncı düşük olan hastalarda, renal arter stenozu olan hastalarda, konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda veya ödemli ve asitli sirozda renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminde belirgin uyarılma gözlenmiştir.

Bu nedenle, bu sistemin bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ile baskılanması, özellikle ilk uygulama sırasında ve tedavinin ilk iki haftasında kan basıncında ani bir düşüğe 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 olgularda tedavi daha düşük doz ile başlamalı ve yavaş yavaş artırılmalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

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

Bilinen Ateroskleroza Olan Hastalar:

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

Renovasküler Hipertansiyon:

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

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

Risk Altındaki Diğer Gruplar:

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

Anemi:

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

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

Operasyonlar:

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, özellikle uygulanan anestetik hipotansiyon potansiyeline sahip bir ajan ise anestezi verildiğinde hipotansiyona yol açabilirler. Bu nedenle, perindopril gibi uzun etkili anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin mümkünse operasyondan önceki akşam kesilmesi önerilmektedir.

Aortik stenoz / hipertrofik kardiyomyopati:

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

Karaciğer yetmezliği:

Nadir olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri kolestatik sarılık ile başlayan, süratle kötüleşen hepatik nekroza dönüşen ve bazen ölümle sonuçlanan sendroma yol açabilir. Bu sendromun mekanizması anlaşılamamıştır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri kullanan ve sarılık veya hepatik enzimlerinde belirgin artış görülen hastaların anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü kullanımını kesmeleri ve uygun medikal tedavi görmeleri gerekmektedir (bakınız bölüm 4.8)

Hiperkalemi:

Perindoprilin de dahil olduğu anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile tedavi gören bazı hastalarda serum potasyumunda artış gözlenmiştir. Böbrek yetmezliği, kontrol edilemeyen şeker hastalığı olan veya potasyum tutucu diüretikler, potasyum süplemanları veya tuz yerine geçen potasyum içeren ilaçlar kullanan veya serum potasyumu artışına yol açan ilaçlar (örneğin heparin) kullanan hastalarda hiperkalemi gelişme riski vardır. Yukarıda belirtilen ilaçların birlikte kullanımının uygun bulunduğu durumlarda serum potasyumunun düzenli olarak izlenmesi tavsiye edilmektedir. Potasyum plazma seviyelerinin yükselmesi halinde ilaç genellikle tavsiye edilmez.

İndapamid ile ilişkili:

Su ve Tuz Dengesi:

Sodyum Düzeyleri:

Sodyum düzeyleri tedaviye başlanmadan önce ve daha sonra da düzenli aralıklarla ölçülmelidir. Bütün diüretik tedavileri sodyum düzeylerinde 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 (bakınız bölüm 4.8 ve 4.9).

Potasyum Düzeyleri:

Tiazid diüretikler ve ilişkili maddelerin kullanımı sırasında potasyum kaybı ile birlikte düşmüş potasyum düzeyleri önemli bir tehlikedir. Azalmış potasyum düzeylerinin (< 3.4 mmol/L) ortaya çıkma riski, birden fazla ilaç alıyor olsunlar veya olmasınlar, 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. Böyle hastalarda

azalmış potasyum düzeyleri, kalp glikozidlerinin kalp toksisitesini ve ritm bozuklukları riskini artırır.

Uzun QT aralığı ile başvuran hastalarda bunun kaynağı ister konjenital, ister iyatrojenik olsun, artmış risk altındadırlar. Düşük potasyum düzeyleri, bradikardide olduğu gibi, ileri derece ritm bozukluklarını, özellikle fatal bir durum olabilen "Torsades de Pointes"yi 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, bu düzeltilmeyi gerektirir.

Kalsiyum Düzeyleri:

Tiazid diüretikler ve ilişkili maddeler 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. Böyle 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 ilişkili maddeler, sadece böbrek fonksiyonları normale veya yalnızca hafifçe bozulmuşsa tam etkilidirler (erişkin biri için kreatinin düzeylerinin yaklaşık < 25 mg/L, yani < 220 µmol/L olması). 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.

Uzun QT sendromu/Torsades de Pointes:

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Perindopril ve indapamidde ortak: ÖNERİLMİYEN kombinasyonlar:

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

Kullanımı sırasında özel dikkat gerektiren kombinasyonlar:

- Baklofen: Antihipertansif etkinin belirginleşmesi. Gerekirse kan basıncının izlenmesi ve antihipertansif dozunun ayarlanması.
- Steroid yapısında olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (yüksek dozlarda asetilsalisilik asit dahil): bazı hastalarda steroid yapısında olmayan antiinflamatuvar ilaçların kullanımı diüretik, natriüretik ve antihipertansif etkileri azaltabilir. Yaşlı ve dehidrate hastalarda akut böbrek yetmezliği riski vardır bu nedenle tedavi başlangıcında böbrek fonksiyonlarının yakından izlenmesi tavsiye edilmektedir. Hastaların yeterli sıvı alımı sağlanmalıdır.

Kullanımı sırasında dikkat gerektiren kombinasyonlar:

- İmipramin gibi (trisiklik) antidepresanlar, nöroleptikler: antihipertansif etkinin artması ve ortostatik hipotansiyon riski (aditif etki)
- Kortikosteroidler, tetrakosaktidler: antihipertansif etkinin azalması (kortikosteroidlere bağlı su ve tuz tutulması)
- Diğer antihipertansif maddeler: perindopril/indapamid kombinasyonu ile diğer bir antihipertansif maddenin kullanılması ilave olarak kan basıncının düşmesine yol açabilir.

Perindopril ile ilişkili: ÖNERİLMİYEN kombinasyonlar:

- Potasyum tutucu diüretikler (spironolakton, triamteren, tek başına veya kombinasyon halinde, vs), potasyum (tuzları): anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri diüretiklere bağlı potasyum kaybını azaltır. Spironolakton, triamteren gibi potasyum tutucu diüretikler veya amilorid, potasyum süplemanları veya tuz yerine kullanılan potasyum içeren maddeler serum potasyumunda önemli artışlara yol açabilmektedir (öldürücü olabilir). Hiperkalemi nedeniyle beraber kullanım gerekliyse özellikle dikkat edilmeli, serum potasyumu sık sık izlenmeli ve elektrokardiyogram çekilmelidir.

Kullanımı sırasında özel dikkat gerektiren kombinasyonlar:

- Antidiyabetik ajanlar (insülin, hipoglisemik sulfonilüreler): Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kullanımı, insülin veya hipoglisemik sulfonilüreleri kullanan hastalarda bu ilaçların hipoglisemi etkilerini artırabilir. Hipoglisemik epizodların ortaya çıkması nadirdir (glukoz toleransında artma sonucu insülin gereksiniminin azalması).

Kullanımı sırasında dikkat gerektiren kombinasyonlar:

- Allopurinol, sitostatik veya immünosüpresan ajanlar, kortikosteroidler (sistemik yol) veya prokainamid: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörüne eşlik eden kullanımda, lökopeni riskinin artışına sebep olabilir.
- Anestezikler: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri bazı anestezik ilaçların hipotansif etkilerini güçlendirebilmektedir.
- Diüretikler (tiazid veya kıvrım diüretikleri): Yüksek doz diüretikler ile ön tedavi terapiye perindopril ile başlandığı takdirde hacim kaybına ve hipotansiyon riskine neden olabilmektedir.

İndapamid ile ilişkili:

ÖNERİLMİYEN kombinasyonlar:

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

Kullanımı sırasında özel dikkat gerektiren kombinasyonlar:

- "Torsades de pointes" oluşturan ilaçlar: Hipokalemi riski nedeniyle indapamid, IA sınıfı anti aritmikler (kinidin, hidrokinidin, dizopiramid), sınıf III anti aritmikler (amiyodaron, dofetilid, ibutilid, bretilyum, sotalol); bazı nöroleptikler (klorpromazin, siyamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin), benzimidler (amisülprid, sülpirid, 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. (astemizol, bepridil, eritromisin i.v., pentamidin, sultoprid, terfenadin, vinkamin). 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 düzeylerinin yakından izlenmesi ve gerekiyorsa düzeltilmesi; özellikle kalp glikozidlerinin de kullanıldığı hastalarda dikkat edilmelidir. Uyarıcı olmayan laksatifler kullanılmalıdır.
- Kalp glikozidleri: Düşük potasyum düzeyleri kalp glikozidlerinin toksik etkilerini artırır. Potasyum düzeylerinin ve EKG'nin yakından izlenmesi ve (gerekliyse) tedavinin tekrar gözden geçirilmesi.

Kullanımı sırasında dikkat gerektiren kombinasyonlar:

- Metformin: Metformin tarafından ortaya çıkarılan, muhtemelen diüretiklerle özellikle de ^{kıvrım} kalp diüretikleri ile ilişkili fonksiyonel böbrek yetmezliğine bağlı laktik asidoz. Kreatinin

düzeyleri erkeklerde 15 mg/L (135 mikromol/L), kadınlarda 12 mg/L (110 mikromol/L), düzeyini geçerse metformin kullanılmalıdır.

- İyot bazlı kontrast maddeler: Diüretiklerle oluşabilecek dehidratasyon varlığında, özellikle yüksek dozlarda iyot bazlı kontrast maddeler kullanılırsa, artmış böbrek yetmezliği riski 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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Yoktur.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

ACEPER PLUS 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 PLUS'ın 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 sayıda vakada aşağıda tanımlandığı gibi insanda fetotoksisite ile tutarlı herhangi bir malformasyon gözlemlenmemiştir.

ACEPER PLUS 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 üçüncü trimestirinde uzun süre tiazide maruz kalındığında maternal plazma hacmi ve uteroplasental kan akışında düşüş olur ve bu da fetusta fetoplasental iskemi ve büyümede gecikmeye neden olabilir. Ayrıca yakın zamanda maruz kalan yeni doğmuş bebeklerde nadir hipoglisemi ve trombositopeni vakaları bildirilmiştir.

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

Laktasyon dönemi

ACEPER PLUS laktasyon döneminde kontrendikedir.

Perindoprilin anne sütüne salgılanıp salgılanmadığı bilinmemektedir.

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

Laktasyon dönemi süresince her iki maddeye bağlı olarak ciddi advers etkiler görülebileceğinden annenin tedavisindeki önemine göre emzirme veya tedavi sonlandırılmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda oral yoldan günde 10 mg/kg perindopril tert-bütülin veya 25 mg/kg indapamid kullanımında erkekte veya kadın fertilitesi üzerinde etkisi gözlemlenmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Perindopril, İndapamid ve ACEPER PLUS ile ilişkili:

Ne her iki etkin maddenin, ne de ACEPER PLUS'ın uyanıklığı bozucu etkisi yoktur, ancak bazı hastalarda, özellikle tedavinin başlangıcında veya başka bir antihipertansif ilaçla birlikte kullanımında düşük kan basıncına bağlı olarak bireysel reaksiyonlar görülebilir. Bunun sonucu olarak da araç veya makine kullanma yetisi bozulabilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

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

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

Kan ve lenfatik sistem hastalıkları

Çok seyrek:

- Trombositopeni, lökopeni, agranülositoz, aplastik anemi, hemolitik anemi
- Anemi (Bakınız Özel uyarılar ve kullanım önlemleri), bazı durumlarda (böbrek nakli alan hastalarda, hemodiyaliz hastalarında) anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü kullanan hastalarda görülmüştür.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan:

- Parestezi, baş ağrısı, asteni, sersemlik hissi, duygulanım dalgalanmaları ve/veya uyku bozuklukları.

Kardiyovasküler sistem hastalıkları

Yaygın olmayan:

- Ortostatik olan veya olmayan hipotansiyon (Bakınız Özel uyarılar ve kullanım önlemleri)

Solunum sistemi, göğüs ve mediastinal hastalıklar

Yaygın:

- Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü kullanımında kuru öksürük bildirilmiştir. Sürekli devam etmesi ve tedavi sona erdiğinde kesilmesiyle kendini belli etmektedir. Bu semptom görüldüğünde iyatrojenik etiyojoloji düşünülmektedir

Gastrointestinal sistem hastalıkları

Yaygın:

- Konstipasyon, ağız kuruluğu, bulantı, epigastrik ağrı, anoreksi, karın bölgesinde ağrı, tat almada bozukluk

Çok seyrek:

- Pankreatit
Karaciğer yetmezliği vakalarında, hepatik ensefalopatinin başlama olasılığı vardır (bakınız Kontrendikasyonlar ve Özel uyarılar ve kullanım önlemleri)

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları

Yaygın olmayan:

- Daha önce alerjik ve astımla bağlantılı reaksiyonlar görülmüş hastalarda genellikle dermatolojik, aşırı duyarlılık reaksiyonları
- Makülopapüler döküntü, purpura, akut dissemine lupus eritematozusun olası ağırlaşması
- Deri döküntüsü

Çok seyrek:

- anjiyönrotik ödem (Quincke ödemi) (Bakınız Özel uyarılar ve kullanım önlemleri)

Kas ve iskelet sistemi, bağ dokusu, kemik hastalıkları

Yaygın olmayan:

- Kramp

İncelemeler:

- Potasyum kaybı ve risk altındaki bazı popülasyonlarda potasyum düzeylerinde ciddi azalma (bakınız, özel kullanım önlemleri).
- Dehidratasyon ve ortostatik hipotansiyona yol açabilen hipovolemi ve azalmış sodyum düzeyleri.
- Tedavi süresince ürik asit düzeylerinde ve kan şekerinde yükselme
- Tedavinin kesilmesiyle geri dönüşümlü olan, üre ve plazma kreatinin düzeylerinde hafif yükselme. Bu artış renal arter stenozu bulunan hastalarda, diüretiklerle tedavi edilen arteryel hipertansiyon durumunda ve böbrek yetmezliği varlığında daha sık görülür.
- Artmış potasyum düzeyleri, genellikle geçicidir.

Yaygın olmayan:

- artmış plazma kalsiyum düzeyleri

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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

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.

Hem perindopril hem de aktif formu olan perindoprilat diyaliz edilebilir (bakınız, Farmakokinetik özellikler).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: perindopril ve diüretikler

ATC kodu: C09BA04

Etki mekanizmaları

ACEPER PLUS, bir anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü olan perindopril tert butilamin tuzu ile bir klorosülfamid diüretik olan indapamid'in bir kombinasyonudur. Farmakolojik özellikleri her iki bileşenin ayrı ayrı özelliklerinin yanısıra iki ürün birlikte kullanıldığında ortaya çıkan sinerjik etki ile oluşmaktadır.

ACEPER PLUS, her iki bileşenin antihipertansif etkilerinin sinerjisini oluşturur.

Perindopril ile ilişkili:

Perindopril, bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörüdür (ADE inhibitörü). Bu enzim, anjiyotensin I'in, vazokonstriktör bir madde olan anjiyotensin II'ye dönüşmesini sağlar; ek olarak, anjiyotensin II adrenal korteksten aldosteron salınımını uyarır ve ADE, 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 olan perindoprilat üzerinden etki gösterir, diğer metabolitleri inaktiftir.

Perindopril aşağıdaki mekanizmalarla kalbin iş yükünü azaltır:

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

Kalp yetmezliği olan hastalar üzerinde yürütülen çalışmalar aşağıdakilerin gerçekleştiğini göstermiştir:

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

Egzersiz testlerinde de düzelme görülmüştür.

İndapamid ile ilişkili:

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

Antihipertansif etkinin özellikleri

ACEPER PLUS ile ilişkili:

Perindopril/İndapamid, 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 rebound etkisi yoktur. Klinik çalışmalar sırasında, perindopril ve indapamid'in birlikte uygulanması, her iki ürünün tek başına uygulanmasına kıyasla sinerjik antihipertansif etkiler oluşturmuştur. Düşük doz Perindopril/İndapamid kombinasyonunun kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerindeki etkisi araştırılmamıştır.

Perindopril ile ilişkili:

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

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

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

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

Tedavinin kesilmesinin herhangi bir rebound etkisi yoktur.

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

Gerekirse tiazid grubu bir diüretik ilavesi sinerjik etki oluşturur.

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

İndapamid ile ilişkili:

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

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

İndapamid, sol ventrikül hipertrofisini geriletir.

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

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

- lipid metabolizması üzerinde (trigliseridler, total kolesterol, HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol) hiçbir etkisi yoktur,
- diyabetik hipertansif hastalarda bile karbonhidrat metabolizması üzerinde hiçbir etkisi yoktur.

5.2 Farmakokinetik özellikler:

Genel özellikler

ACEPER PLUS ile ilişkili:

Perindopril ve indapamid'in birlikte uygulanması, ayrı ayrı uygulanmaları durumundaki farmakokinetik özelliklerini değiştirmez.

Perindopril ile ilişkili:

Emilim:

Perindopril oral yoldan hızla emilir. Doruk plazma konsantrasyonuna 1 saat içinde ulaşılır. Perindoprilin plazma yarı ömrü 1 saat kadardır.

Dağılım:

Proteinlere bağlanmamış perindoprilatın dağılım hacmi yaklaşık 0.2 l/kg'dır. Perindoprilatın plazma proteinlerine, özellikle anjiyotensin dönüştürücü enzimlere bağlanma oranı %20'dir, ve konsantrasyona bağımlıdır.

Biyotransformasyon:

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

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

Eliminasyon:

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

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

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

Perindoprilatın diyalizle klerensi 70 ml/dakikadır.

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

İndapamid ile ilişkili:

Emilim:

İndapamid sindirim sisteminden hızla ve tamamen emilir.

Dağılım:

Doruk plazma düzeyine insanlarda, ürünün oral uygulanmasından yaklaşık bir saat sonra ulaşılır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı % 79'dur.

Biyotransformasyon:

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

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.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda İndapamid farmakokinetiği değişmez.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Perindopril/İndapamid 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, veya karsinojenik sonuçlar elde edilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ:

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Susuz laktoz

Mısır nişastası

Mikrokristalin selüloz PH102

Talk

Magnezyum stearat

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar:

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Alu/Alu folyo blisterde 30 tabletlik ambalajlarda hasta kullanma talimatı ile birlikte karton kutuda sunulmaktadır.

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 Yönetmeliği"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 NUMARALARI

231/74

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.05.2011

Ruhsat yenileme tarihi:-

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ

-