

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ACEPER PLUS 4 mg/1.25 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Perindopril tert-butilamin	4 mg
İndapamid	1.25 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz (susuz) (inek sütü kaynaklı)	59.499 mg
-------------------------------------	-----------

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz beyazımsı, iki yüzü çentikli, oblong tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ACEPER PLUS, esansiyel hipertansiyon tedavisinde (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1), kan basıncı tek başına perindopril ile yeterince kontrol altına alınamayan hastalarda endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Genel doz tercihen sabahları aç karnına olmak üzere günde tek doz ACEPER PLUS tablettir. Gerekli olduğunda komponentlerle hastaya uygun doz titrasyonu tavsiye edilir. Klinik olarak uygun olduğu durumlarda, monoterapiden doğrudan ACEPER PLUS'a geçiş yapılabilir (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.

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

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

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

Karaciğer yetmezliği:

İleri derece karaciğer yetmezliği olan hastalarda tedavi kontrendikedir.

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

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriyatrik popülasyon:

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

4.3 Kontrendikasyonlar

Bu ilaç aşağıdaki durumlarda KESİNLİKLE KULLANILMAMALIDIR:

Perindopril ile ilişkili:

- Perindopril'e veya herhangi diğer bir ADE inhibitörüne aşırı duyarlılık;
- Önceden ADE inhibitör tedavisi ile ilişkili görülen anjiyonötik ödem (Quincke ödemi) hikayesi;
- Kalıtsal veya idiyopatik anjiyonötik ödem;
- Gebelikte kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6)
- ACEPER ile aliskiren içeren ilaçların birlikte kullanımı, diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1.73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

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 (Bkz. Bölüm 4.5)

- Emzirme (Bkz. Bölüm 4.6)

ACEPER PLUS ile ilişkili:

- Yardımcı maddelerine karşı aşırı duyarlılık

Yeterli veri bulunmadığı için, ACEPER PLUS'ın aşağıdaki durumlarda kullanımı önerilmemektedir:

- Diyaliz hastalarında
- Tedavi edilmemiş dekompanse kalp yetmezliği olan hastalarda
- Gebelikte (Bkz. Bölüm 4.6)

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Özel uyarılar:

Perindopril ve indapamidde ortak:

Lityum:

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

Perindopril ile ilişkili:

Nötropeni/Agranülositoz Riski:

ADE inhibitörleri kullanan hastalarda notröpeni/agranülositoz, trombositopeni ve anemi vakaları rapor edilmiştir. Böbrek fonksiyonları normal olan ve başka komplikasyonlar bulunmayan hastalarda nötropeni çok nadir görülür. Kolajen vasküler hastalığı olan, immünosüpresan 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.

Hipersensitivite/Anjiyonörotik Ödem (Quincke Ödemi):

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

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

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

ADE inhibitörü kullanan siyah hastalarda, siyah olmayan hastalara oranla daha fazla anjiyoödem vakası bildirilmiştir.

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 Anafilaktik Reaksiyonlar:

Hymenoptera (arı, eşekarası) venom desensitizasyonu tedavisi uygulanan hastalarda ADE inhibitörleri ile tedavi sırasında nadir olarak hayatı tehlikeye sokabilecek anafilaktik reaksiyonlar gözlemlenmiştir. Desensitizasyon uygulanan alerji hastalarında ADE inhibitörü çok dikkatli olarak başlatılmalı ve venom immünoterapisi uygulanan hastalarda kullanılmamalıdır. Hem ADE inhibitörü tedavisi hem de desensitizasyon gereken hastalarda en azından geçici olarak ADE inhibitörü tedavisine 24 saat ara vermek bu reaksiyonların meydana gelmesini engellemiştir.

LDL aferezi sırasında anafilaktik reaksiyonlar:

Dekstran sülfat emilimi yoluyla düşük yoğunlukta lipoprotein aferezi ile diyaliz sırasında ADE inhibitörü alan hastalarda 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 anafilaktik reaksiyonlar görüldüğü bildirilmiştir. Bu hastaların diyalizinde farklı bir membran veya farklı sınıf bir antihipertansif ilaç kullanılmalıdır.

Potasyum tutucu diüretikler, potasyum tuzları:

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

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

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

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

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

Gebelik:

Gebelik sırasında ADE 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 uygunsa alternatif tedaviye başlanmalıdır (bkz. bölüm 4.3 ve 4.6).

İndapamid ile ilişkili:

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

Fotosensitivite:

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

Daha önceden sodyum kaybı (özellikle de böbrek arter stenozu) olan hastalarda ani hipotansiyon riski bulunmaktadır. Bu nedenle araya giren ishal ve kusma nöbetleri ile meydana gelen su ve tuz kaybının klinik belirtileri sistematik olarak araştırılmalıdır. Bu tür hastalarda plazma elektrolit düzeyleri düzenli olarak izlenmelidir. 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 diyabet 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 59.499 mg laktoz (susuz) içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intolerans, Lapp laktaz yetmezliği veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemleri olan hastalarda kullanılmamalıdır.

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-Tuz Kaybı, vs. Olan Hastalarda):

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

Geriyatrik popülasyon:

Tedaviye başlanmadan önce böbrek fonksiyonları ve potasyum düzeyleri incelenmelidir.

Başlangıç dozu, özellikle su-tuz kaybı olan hastalarda, kan basıncında ortaya çıkabilecek ani düşüşü önlemek için, kan basıncındaki yanıtı göre ayarlanmalıdır.

Bilinen 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, ADE 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 daha düşük bir dozla başlatılmalı ve böbrek fonksiyonları ile potasyum düzeyleri yakından izlenmelidir.

Risk Altındaki Diğer Gruplar:

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

Diyabetik hastalar:

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

Etnik farklılıklar:

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

Ameliyat / anestezi:

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

Aortik veya mitral valf stenozu / hipertrofik kardiyomiyopati:

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 potasyumda 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, potasyum süplemanları veya tuz yerine geçen potasyum içeren ilaçların birlikte kullanımı; veya serum potasyum artışına yol açan başka ilaçlar (örneğin heparin) kullanan hastalar. Özellikle böbrek fonksiyonları sorunlu olan hastalarda potasyum tutucu diüretikler, potasyum süplemanları veya tuz yerine geçen potasyum içeren ilaçların birlikte kullanımı serum potasyum düzeylerinde önemli bir artışa neden olur. Hiperkalemi ciddi, bazen fatal aritmiye yol açabilir. Yukarıda belirtilen ilaçların birlikte kullanımının gerekli görüldüğü durumlarda serum potasyumun düzenli olarak izlenmesi tavsiye edilmektedir (Bkz. Bölüm 4.5).

İndapamid ile ilişkili:

Su ve Tuz Dengesi:

Sodyum Düzeyleri:

Sodyum düzeyleri tedaviye başlanmadan önce ve daha sonra da düzenli aralıklarla ölçülmelidir. Bütün diüretik tedavileri sodyum düzeylerinde 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 kalp glikozidlerinin 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 pointe”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, düzeltilmesi gerekir.

Kalsiyum Düzeyleri:

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

Kan Şekeri:

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

Ürik Asit:

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

Böbrek Fonksiyonları ve Diüretik Fonksiyonlar:

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

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

yaş, yıl olarak

ağırlık, kg olarak

kan kreatinini, mikromol / l olarak ifade edilmektedir.

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

Tedavinin başlangıcında, diüretik tarafından yaratılan su ve tuz kaybından kaynaklanan hipovolemi, 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 kötüleştirebilir.

Atletler:

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

KONTRENDİKE eş zamanlı kullanım (bkz Bölüm 4.3):

Perindopril ile ilişkili:

Aliskiren:

ACEPER PLUS ve aliskirenle eş zamanlı tedavi diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği ($GFR < 60 \text{ ml/dak/1.73 m}^2$) olan hastalarda hiperkalemi riski, böbrek fonksiyonunda kötüleşme ve kardiyovasküler morbidite ve mortalitede artış nedeniyle kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Perindopril ve indapamidde ortak:

ÖNERİLMİYEN kombinasyonlar:

Lityum:

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

Kullanımı sırasında özel dikkat gerektiren kombinasyonlar:

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

Kullanımı sırasında dikkat gerektiren kombinasyonlar:

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

Perindopril ile ilişkili:

ÖNERİLMİYEN kombinasyonlar:

- Aliskiren: Diyabetik ve böbrek yetmezliği ($GFR < 60$ ml/dak/1.73 m²) olan hastalar dışındaki hastalarda hiperkalemi riski, böbrek fonksiyonunda kötüleşme ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite artışı (Bkz. Bölüm 4.4).
- Potasyum tutucu diüretikler (spironolakton, triamteren, tek başına veya kombinasyon halinde, vs), potasyum (tuzları): ADE inhibitörleri diüretiklere bağlı potasyum kaybını azaltır. Spironolakton, triamteren gibi potasyum tutucu diüretikler veya amilorid, potasyum süplemanları veya tuz yerine kullanılan potasyum içeren maddeler potasyum serumunda önemli artışlara yol açabilmektedir (öldürücü olabilir). Belgelenmiş hipokalemi nedeniyle beraber kullanım gerekliyse özellikle dikkat edilmeli, serum potasyum sık sık izlenmeli ve elektrokardiyogram (EKG) çekilmelidir.

Kullanımı sırasında özel dikkat gerektiren kombinasyonlar:

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

Kullanımı sırasında dikkat gerektiren kombinasyonlar:

- Allopurinol, sitostatik veya immunosupresan ajanlar, kortikosteroidler (sistemik yol) veya prokainamid: ADE inhibitörüne eşlik eden kullanımda, lökopeni riskinin artmasına sebep olabilir.
- Anestezikler: ADE inhibitörleri bazı anestezik ilaçların hipotansif etkilerini güçlendirebilmektedir.
- Diüretikler (tiazid veya loop diüretikler): Yüksek doz diüretikler ile ön tedavi terapiye perindopril ile başlandığı takdirde hacim kaybına ve hipotansiyon riskine neden olabilmektedir.
- Altın: Enjekte edilen altın tuzu (sodyum orotiomalat) ve beraberinde perindopril dahil ADE inhibitör tedavisi gören hastalarda nadiren nitritoid reaksiyonlar (semptomlar: yüzde kızartı, bulantı, kusma ve hipotansiyon) bildirilmiştir.

İndapamid ile ilişkili:

Kullanımı sırasında özel dikkat gerektiren kombinasyonlar:

- “Torsades de pointes” oluşturan ilaçlar: Hipokalemi riski nedeniyle indapamid, IA sınıfı anti aritmik maddeler (kinidin, hidrokiniidin, dizopiramid), sınıf III anti aritmik maddeler (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. Düşük potasyum seviyeleri önlenmeli ve gerekirse düzeltilmelidir: QT aralığı izlenmelidir.
- Potasyum düşürücü ajanlar: amfoterisin B (IV yolla verilen), glukokortikoidler ve mineralokortikoidler (sistemik yolla verilen), tetrakosaktid, uyarıcı laksatifler: Düşük potasyum düzeyleri riski artar (aditif etki). Potasyum düzeyleri yakından izlenmeli ve gerekiyorsa düzeltilmeli; özellikle kalp glikozidlerinin de kullanıldığı hastalarda dikkat edilmelidir. Uyarıcı olmayan laksatifler kullanılmalıdır.
- Kalp glikozidler: Düşük potasyum düzeyleri kalp glikozidlerinin toksik etkilerini artırır.

Potasyum düzeyleri ve EKG yakından izlenmeli ve gerekiyorsa tedavi tekrar gözden geçirilmelidir.

Kullanımı sırasında dikkat gerektiren kombinasyonlar:

- Metformin: Metformine bağlı, muhtemelen diüretiklerle özellikle de kulp 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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda kullanımına ilişkin veri veya klinik çalışma bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

İçeriğindeki etkin maddelerin gebelik ve laktasyon üzerindeki etkileri nedeniyle gebeliğin tüm trimesterlerinde ACEPER PLUS önerilmemektedir.

Perindopril tert-butilamin ve indapamid kombinasyonunun gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

Aceper Plus gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Veri yoktur.

Gebelik dönemi

Perindopril ile ilişkili:

Gebeliğin tüm trimesterlerinde ADE inhibitörü kullanılması önerilmez (Bkz. Bölüm 4.4).

Perindopril'in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. ACEPER PLUS gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

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

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

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

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

İndapamid ile ilişkili:

Gebeliğin üçüncü trimestrinde uzun süreli tiazide maruz kalınırsa maternal plazma hacmi ve uteroplazental 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

ACEPER PLUS laktasyon döneminde kontrendikedir.

Perindopil ile ilişkili:

Perindoprilin anne 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 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.

Üreme yeteneği / Fertilité

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Perindopril, indapamid ve ACEPER PLUS ile ilişkili:

Ne etkin maddelerinin, 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. ACEPER PLUS ile tedavi edilen hastaların %2'sinde 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 lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek:

- Trombositopeni, lökopeni, agranülositoz, aplastik anemi, hemolitik anemi
- Anemi (Bkz. Bölüm 4.4), bazı durumlarda (böbrek nakli alan hastalarda, hemodiyaliz hastalarında) ADE inhibitörü kullanan hastalarda görülmüştür.

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan:

- Duygulanım dalgalanmaları ve/veya uyku bozuklukları.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın:

- Parestezi, baş ağrısı, asteni, sersemlik hissi, baş dönmesi

Çok seyrek:

- Zihin karışıklığı

Göz hastalıkları

Yaygın:

- Görme bozuklukları

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın:

- Tinnitus

Kardiyak hastalıkları

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).

Vasküler hastalıkları

Yaygın:

- Ortostatik olan veya olmayan hipotansiyon (Bkz. Bölüm 4.4)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın:

- ADE inhibitörü kullanımında kuru öksürük bildirilmiştir. Sürekli devam etmesi ve tedavi sona erdiğinde kesilmesiyle kendini belli etmektedir. Bu semptom görüldüğünde iyatrojenik etiyoloji düşünülmektedir.

- Dispne

Yaygın olmayan:

- Bronkospazm

Çok seyrek:

- Eozinofilik pnömoni, rinit

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın:

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

Çok seyrek:

- Pankreatit

Hepato-bilier hastalıkları

Çok seyrek:

- Sitolitik veya kolestatik hepatit (Bkz. bölüm 4.4)

Bilinmeyen:

- Karaciğer yetmezliği vakalarında, hepatik ensefalopatinin başlama olasılığı vardır (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 anjiyonorotik ödem, ürtiker (bkz. bölüm 4.4)
- Daha önce alerjik ve astımla bağlantılı reaksiyonlar görülmüş hastalarda genellikle dermatolojik, aşırı duyarlılık reaksiyonları
- Purpura
Akut dissemine lupus eritematozusun olası ağırlaşması

Çok seyrek:

- Multiform eritem, toksik epidermik nekroz, Steven Johnson sendromu.
Fotosensitivite reaksiyon vakaları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4)

Kas - iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın:

- Kramp

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan:

- Renal yetmezlik

Çok seyrek:

- Akut böbrek yetmezliği

Reprodüktif sistem ve göğüs hastalıkları

Yaygın olmayan:

- İktidarsızlık

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın:

- Asteni

Yaygın olmayan:

- Terleme

Araştırmalar:

- Potasyum kaybı ve risk altındaki bazı popülasyonlarda potasyum düzeylerinde ciddi azalma (Bkz. Bölüm 4.4).
- 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.

Seyrek:

- Artmış plazma kalsiyum düzeyleri

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

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 aktive 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 IV izotonik salin infüzyonu veya diğer hacim genişletici tedaviler uygulanabilir.

Perindoprilin 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 ADE inhibitörü olan, perindopril tert-bütülamın tuzu ile bir klorosülfamid diüretik olan indapamidin kombinasyonudur. Farmakolojik özellikleri her iki bileşenin ayrı ayrı özelliklerinin yanı sıra iki ürün birlikte kullanıldığında ortaya çıkan aditif, sinerjik etki ile oluşmaktadır.

ACEPER PLUS ile ilişkili:

ACEPER PLUS 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 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,
- kastaki bölgesel kan akımında bir artış.

Egzersiz testlerinde de düzelme görülmüştür.

İndapamid ile ilişkili:

İndapamid tiazid grubu diüretikler ile ilişkili, indol çekirdeği içeren bir sulfamoil 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:

ACEPER PLUS ile ilişkili:

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

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

PICXEL çalışmasında LVH'lı (sol ventriküler kütle indeksi (LVMI) erkeklerde $>120 \text{ g/m}^2$, kadınlarda $>100 \text{ g/m}^2$ olarak tanımlanmış) hipertansif hastalar bir yıllık tedavi süresince günde bir kez 2 mg perindopril tert-bütülamın (2.5 mg perindopril arjinine karşılık) / 0.625 mg indapamid veya 10 mg enalapril ile randomize edilmiştir. Kan basıncı kontrolüne bağlı olarak doz miktarı günde 8 mg perindopril tert-bütülamın (10 mg perindopril arjinine karşılık)/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 diastolik kan basıncı için 2.3 mmHg (%95 CI (3.6,0.9), $p=0.0004$).

Perindopril ile ilişkili:

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

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

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

Yanıt veren olgularda, kan basıncında bir ay içinde normale döner ve taşıfilaksi 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 İndapamid 24 saat süren antihipertansif etkiye sahiptir. Bu etki, diüretik etkisinin çok az olduğu dozlarda ortaya çıkar.

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

İndapamid, sol ventrikül hipertrofisini geriletir.

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

Bunun yanı sıra gösterilmiştir ki, İndapamid'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.

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

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

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

Bu nedenle ADE-inhibitorleri ve anjiyotensin 11 reseptör blokerleri diyabetik nefropali bulunan hastalarda birlikte kullanılmamalıdır.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) çalışması, kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık ya da her ikisi bulunan tip 2 diyabetes mellitus hastalarında standart bir ADE-inhibitorü ya da bir anjiyotensin 11 reseptörü blokeri tedavisine aliskiren eklenmesinin yararını test etmek için tasarlanan bir çalışma olmuştur. Advers sonuç riskinde artış olması nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır. Aliskiren grubunda, plasebo grubuna kıyasla, kardiyovasküler ölüm ve inme vakalarının her ikisi de sayısal olarak daha sık görülmüş ve ilgili advers olaylar ve ciddi advers olaylar (hiperkalemi, hipotansiyon ve renal disfonksiyon) aliskiren grubunda plasebo grubuna göre daha sık bildirilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

ACEPER PLUS ile ilişkili:

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

Perindopril ile ilişkili:

Emilim:

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

Dağılım:

Bağısız 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.

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

Eliminasyon:

Perindoprilat idrarla atılır ve bağırsız 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.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

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

Perindoprilatın diyalizle klerensi 70 ml/dakikadır.

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.

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.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda indapamid farmakokinetiği değişmez.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

ACEPER PLUS'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) ve köpeklerde bu kombinasyonun gastrointestinal toksisite yarattığı 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 veya teratojenik sonuçlar elde edilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER:**6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Susuz laktoz (inek sütü kaynaklı)

Mısır nişastası

Mikrokristalin selüloz PH102

Talk

Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Veri yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler:

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 tablet içeren Al/Al folyo blister ve karton kutu ambalaj

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

“Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”ne 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

231/55

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 05.05.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ