KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
RATEN 4 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde:
Perindopril tert-butilamin 4 mg

Yardımcı maddeler:
Laktoz (susuz) (sığır kaynaklı) 62,78 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Tablet
Beyaz renkli, yuvarlak tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER
4.1. Terapötik endikasyonlar

Hipertansiyon
Hipertansiyon tedavisi, (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1)

Kalp yetmezliği
Semptomatik kalp yetmezliği.

Stabil koroner arter hastalığı
Miyokart infarktüsü ve/veya revaskülarizasyon öyküsü olan hastalarda kardiyak olay riskini azaltmada endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji: Doz, hasta profili ve kan basıncı yanıtına göre bireysel olmalıdır. (Bkz. Bölüm 4.4)

Uygulama sıklığı ve süresi: RATEN'in sabahları günlük tek doz olarak yemeklerden önce alınması önerilmektedir.

Uygulama şekli: Oral kullanım içindir.

Hipertansiyon
RATEN, tekli tedavide veya diğer antihipertansif ilaç sınıfları ile birlikte kombine tedavide kullanılabilir. (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

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 deplesyonu, kardiyak dekompensasyon veya şiddetli hipertansiyon) başlangıç dozundan sonra kan basıncında aşırı bir düşüş meydana gelebilir. Bu tür hastalarda 2 mg'lık başlangıç dozu önerilmektedir ve tedaviye başlama tıbbi gözetim altında yapılmalıdır.

Başlangıç tedavisinin ilk ayından sonra doz, günde tek seferde 8 mg'a yükseltilebilir.

RATEN tedavisine başlanmasının ardından semptomatik hipotansiyon oluşabilir; bu daha çok, aynı zamanda ya da yakın zamana kadar diüretiklerle tedavi gören hastalarda olur. Bu hastalarda tuz ve/veya volüm kaybı olabileceğinden dikkatli olunmalıdır.

Eğer mümkünse RATEN tedavisine başlanmadan 2 – 3 gün önce, diüretik tedavisi sona erdirilmelidir. (Bkz. Bölüm 4.4).

Diüretik tedavisi kesilemeyen hipertansif hastalarda, perindopril tedavisi 2 mg ile başlatılmalıdır. Renal fonksiyonlar ve serum potasyum değerleri takip edilmelidir. Daha sonraki RATEN dozları, kan basıncı yanıtına göre ayarlanmalıdır. Eğer gerekiyorsa, diüretik tedavisine devam edilebilir.

Semptomatik kalp yetmezliği:
RATEN'in genellikle potasyum tutucu özelliği olmayan diüretik ve/veya digoksin ve/veya beta-blokerler ile birlikte yakın tıbbi gözetim altında sabahları alınan 2 mg'lık başlangıç dozu ile verilmesi önerilir. Bu doz, eğer hasta tarafından tolere ediliyorsa, 2 hafta sonra, 4 mg'a yükseltilebilir. Doz ayarlaması, her hastanın klinik yanıtına bağlı olarak yapılmalıdır.

Şiddetli kalp yetmezliğinde ve yüksek riskte olduğu düşünülen diğer hastalarda (renal fonksiyon bozukluğu olan ve elektrolit bozuklukları olmaya eğilimli hastalarda, diüretiklerle ve/veya vazodilatör ajanlarla eş zamanlı tedavi alan hastalarda) tedavi dikkatli gözetim altında başlatılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Yüksek semptomatik hipotansiyon riski olan hastaların örneğin hiponatremi olsun veya olmasın tuz kaybı olan hastalar, hipovolemisi olan hastalar veya kuvvetli diüretik tedavisi almakta olan hastaların perindopril tedavisine başlanmadan önce, eğer mümkünse, öncelikle bu durumları düzeltilmelidir. RATEN tedavisinden önce veya tedavi süresince kan basıncı, renal fonksiyon ve serum potasyum değerleri yakından takip edilmelidir. (Bkz. Bölüm 4.4).

Stabil kroner arter hastalığı:
RATEN'e iki hafta boyunca günde tek doz 4 mg olarak başlanmalı, eğer 4 mg hasta tarafından iyi tolere ediliyorsa renal fonksiyonlarına bağlı olarak doz, günde bir defa 8 mg'a çıkarılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Geriyatrik popülasyon:
Hipertansiyon: Yaşlı hastalarda tedaviye 2 mg dozu ile başlanmalıdır. Doz, eğer gerekliyse renal fonksiyonun cevabına bağlı olarak aşamalı şekilde bir ay sonra 4 mg'a daha sonra da 8 mg'a yükseltilebilir (bkz. Tablo 1).

Stabil koroner arter hastalığı: Yaşlı hastalarda, renal fonksiyonlara (Bkz. Bölüm Tablo 1 "Böbrek yetmezliğinde dozaj ayarlaması) bağlı olarak dozu günde 8 mg'a çıkarmadan önce bir hafta boyunca günde bir defa 2 mg, sonraki hafta günde bir defa 4 mg verilmelidir. Doz sadece bir önceki düşük doz iyi tolere edildiği takdirde artırılmalıdır.

Böbrek yetmezliği:
Böbrek yetmezliği olan hastalarda dozaj ayarlaması Tablo 1'de gösterildiği gibi kreatinin klerensine bağlı olarak yapılmalıdır.

Tablo 1: Böbrek yetmezliğinde dozaj ayarlaması

Kreatinin klerensi (mL/dak)	**Önerilen doz**
$Cl_{CR} \geq 60$	4 mg/gün
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg/gün
$15 < Cl_{CR} < 30$	iki günde bir 2 mg
Hemodiyalizli hastalar*	
$Cl_{CR} < 15$	Diyaliz gününde 2 mg

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

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:
Perindoprilin çocuklardaki ve 18 yaş altı adolesanlardaki etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir.

Mevcut veriler Bölüm 5.1'de açıklanmıştır ancak pozolojiye dair hiçbir öneri yapılamamaktadır. Bu nedenle, çocuklarda ve ergenlerde kullanımı önerilmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye, yardımcı maddelerden birine (Bölüm 6.1'de listelenmiştir), veya herhangi bir diğer Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ADE) inhibitörüne karşı aşırı duyarlılık;
- Özgeçmişte ADE inhibitörü kullanımına bağlı anjiyoödem öyküsü (Bkz. Bölüm 4.4),
- Kalıtsal veya idiyopatik anjiyoödem,
- Gebelikte kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6),
- RATEN ile aliskiren içeren ilaçların birlikte kullanımı, diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 mL/dak/1,73 m^2) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.5. ve 5.1).
- Sakubitril/valsartan tedavisi ile birlikte kullanım. Sakubitril/valsartan'ın son dozunun üzerinden 36 saat geçmeden RATEN başlanmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).
- Kanın negatif yüklü yüzeyler ile temasına yol açan ekstrakorporeal tedaviler (bkz. Bölüm 4.5),
- Önemli bilateral renal arter stenozu veya tek fonksiyonel böbrekte renal arter stenozu (bkz.Bölüm 4.4).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Stabil koroner arter hastalığı:
Perindopril ile tedavinin ilk ayında stabil olmayan angina pektoris (majör veya değil) görülmesi halinde tedaviye devam etmeden önce dikkatli bir fayda/risk değerlendirmesi yapılmalıdır.

Hipotansiyon:
ADE inhibitörleri kan basıncında düşüşe sebep olabilirler. Semptomatik hipotansiyon, komplikasyonsuz hipertansif hastalarda nadiren görülür. Diüretik tedavisi, diyette tuz kısıtlaması, diyaliz, diyare veya kusma gibi nedenlerle volüm kaybı olan hastalarda veya

şiddetli renine-bağlı hipertansiyonu olan hastalarda ise görülmesi daha olasıdır (Bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8). Semptomatik kalp yetmezliği olan hastalarda, böbrek yetmezliğine bağlı olsun ya da olmasın, semptomatik hipotansiyon gözlenmiştir. Bu olayın, yüksek dozda kıvrım diüretikleri kullanımı, hiponatremi veya fonksiyonel böbrek yetmezliği sebebiyle daha şiddetli derecede kalp yetmezliği olan hastalarda görülme ihtimali daha yüksektir. Yüksek semptomatik hipotansiyon riski olan hastalarda, tedavinin başlangıcı ve doz ayarlaması yakından takip edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8). Aynı önlemler, kan basıncında aşırı düşüşün miyokard infarktüsüne veya serebrovasküler olaya neden olabileceği iskemik kalp veya serebrovasküler hastalığı olan hastalar için de geçerlidir.

Eğer hipotansiyon gerçekleşirse, hasta yatar hale getirilmeli ve gerekirse, intravenöz yoldan 9 mg/ml (%0,9) sodyum klorür verilmelidir. Geçici hipotansif yanıt, doz arttırımı için bir kontrendikasyon teşkil etmez; doz arttırımı genellikle hacim genişlemesinden sonra artan kan basıncını takiben zorlanmadan yapılabilir.

Normal veya düşük kan basıncı olan konjestif kalp yetmezliği hastalarının bazılarında, RATEN ile sistemik kan basıncının daha da düşmesi söz konusu olabilir. Bu beklenen bir etkidir ve genellikle tedavinin kesilmesi için bir neden değildir. Eğer hipotansiyon semptomatik hale gelirse, dozun azaltılması veya RATEN tedavisinin kesilmesi gerekebilir.

Aortik ve mitral kapak darlığı / hipertrofik kardiyomiyopati:
Diğer ADE inhibitörleri ile olduğu gibi, aort darlığı ve hipertrofik kardiyomiyopati gibi sol ventrikül çıkışında tıkanma olan ve mitral kapak darlığı olan hastalarda RATEN dikkatle verilmelidir.

Böbrek fonksiyon bozuklukları:
Böbrek fonksiyon bozukluğu durumunda (kreatinin klerensi < 60 mL/dak) Perindoprilin tedaviye başlangıç dozu hastanın kreatinin klerensine göre ayarlanmalıdır ve daha sonra hastanın tedaviye yanıtına göre düzenlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.2). Bu hastalar için serumda rutin potasyum ve kreatinin takibi, normal tıbbi uygulamanın bir parçasıdır (Bkz. Bölüm 4.8).

Semptomatik kalp yetmezliği olan hastalarda, ADE inhibitörleri ile başlanan tedavide hipotansiyon böbrek fonksiyonlarının daha da bozulmasına sebep olabilir. Bu durumlarda, genellikle geri döndürülebilir akut böbrek yetmezliği gözlenmiştir.

ADE inhibitörleri ile tedavi edilmiş bilateral renal arter stenozu veya tek böbrekte arter stenozu olan bazı hastalarda, kan üresi ve serum kreatininde genellikle tedavinin kesilmesinden sonra geri döndürülebilen yükselmeler görülmüştür. Bu durum, özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda olasıdır. Eğer renovasküler hipertansiyon da varsa, şiddetli hipotansiyon ve böbrek yetmezliği riski artmaktadır. Bu hastalarda, tedavi yakın tıbbi takip altında düşük dozlar ile başlatılmalıdır ve dikkatli doz titrasyonu yapılmalıdır. Diüretikler ile tedavi yukarıda belirtilenleri artıran bir faktör olduğundan, bu tür tedavi kesilmeli ve RATEN ile tedavinin ilk haftalarında böbrek fonksiyonları yakından takip edilmelidir.

Önceden vasküler böbrek hastalığı olduğu bilinmeyen bazı hipertansif hastalarda, özellikle RATEN'in bir diüretik ile beraber kullanıldığı durumlarda, kan üresi ve serum kreatinin seviyelerinde artış gözlenmiştir, ancak bunlar minör ve geçicidir. Bu durumun önceden böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda gerçekleşmesi daha olasıdır. Diüretiğin ve/veya RATEN'in dozunun azaltılması ve/veya kesilmesi gerekebilir.

Hemodiyaliz hastaları:
Yüksek akış membranı ile diyaliz edilen ve aynı anda ADE inhibitörleri ile tedavi gören hastalarda anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu hastalarda farklı tür diyaliz zarı veya farklı sınıftan bir antihipertasif kullanılması düşünülmelidir.

Böbrek nakli:
Yakın dönemde böbrek nakli geçirmiş olan hastalarda RATEN kullanımına ilişkin bir deneyim yoktur.

Renovasküler hipertansiyon:
ADE inhibitörleriyle tedavi edilmiş bilateral renal arter stenozu veya fonksiyonel tek böbrekte arter stenozu olan hastalarda hipotansiyon ve böbrek yetmezliği riski artmaktadır (bkz. Bölüm 4.3). Diüretikler ile tedavi yukarıda belirtilenleri artıran bir faktör olabilir. Unilateral renal arter stenozu olan hastalarda bile sadece serum kreatinindeki küçük değişiklikler ile böbrek fonksiyon kaybı oluşabilir.

Aşırı duyarlılık / Anjiyoödem:
RATEN'in de aralarında bulunduğu ADE inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarda ender olarak yüz, ekstremite, dudak, müköz membranlar, dil, glotis ve/veya larenks anjiyoödemi vakaları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Bu durum tedavinin herhangi bir anında gerçekleşebilir. Bu tür vakalarda, RATEN hemen kesilmeli, uygun bir şekilde hasta takibe başlanmalı ve tüm semptomlar ortadan kalkıncaya kadar izlenmeye devam edilmelidir. Yalnızca yüz ve dudaklardaki ödem genellikle tedavisiz iyileşmektedir, ancak semptomları ortadan kaldırmak için antihistaminiklerin kullanılması yararlı olur.

Larenks ödemi ile birlikte görülen anjiyoödem ölümcül olabilir. Solunum yollarında tıkanmaya yol açabilen dil, glotis ve/veya larenks ödemi vakalarında, gecikmeden acil tedavi uygulanmalıdır. Bu tedaviler, adrenalin uygulaması ve/veya solunum yolunu açık tutmak olabilir. Semptomlar tamamen ve kalıcı olarak sona erene kadar hasta yakın tıbbi gözlem altında tutulmalıdır.

ADE inhibitörü tedavisine bağlı olmayan bir anjiyoödem öyküsü olan hastalarda, ADE inhibitörü alımına bağlı olan anjiyoödem riski artar (Bkz. Bölüm 4.3).

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

Perindoprilin sakubitril/valsartan ile kombinasyonu anjiyoödem riskindeki artış nedeniyle kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3). Perindopril tedavisinin son doz alımının üzerinden 36 saat geçene kadar sakubitril/valsartan tedavisine başlanılmamalıdır. Eğer sakubitril/valsartan tedavisi kesilirse, sakubitril/valsartan'ın son doz alımının üzerinden 36 saat geçene kadar perindopril tedavisi başlatılmamalıdır (Bkz.Bölüm 4.3 ve 4.5Diğer NEP inhibitörleri (örneğin rasekadotril) ve ADE inhibitörlerinin birlikte kullanılması anjiyoödem riskini artırabilir (Bkz. Bölüm 4.5). Bundan dolayı, perindopril kullanan hastalarda nep inhibitörleriyle tedaviye başlanmadan önce dikkatli bir yarar risk değerlendirmesi gerekmektedir. Halihazırda mTOR inhibitörleri (örn. sirolimus, everolimus,temsirolimus) ile birlikte kullanım:

mTOR inhibitörleri (örn. sirolimus, everolimus,temsirolimus) ile birlikte tedavi edilen hastaların anjiyoödem gerçirme riski artabilir (örn. solunum fonksiyon bozukluğu ile veya solunum fonksiyon bozukluğu olmaksızın havayollarının veya dilin şişmesi) (Bkz. Bölüm 4.5).

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

Desensitizasyon sırasında anafilaktoid reaksiyonlar:
Desensitizasyon tedavisi sırasında (örneğin himenoptera zehiri) ADE inhibitörü alan hastalar anafilaktik reaksiyonlar geçirmiştir. Bazı hastalarda, bu reaksiyonlar ADE inhibitörleri geçici olarak kesildiğinde önlenmiş ancak tekrar denendiğinde yeniden ortaya çıkmıştır.

Karaciğer yetmezliği:
ADE inhibitörleri nadiren kolestatik sarılık ile başlayan, fülminan hepatik nekroza ilerleyen ve (bazen) ölüm ile sonuçlanan bir sendromla ilişkilendirilmiştir. Bu sendromun mekanizması anlaşılamamıştır. ADE inhibitörü alırken sarılık gelişen veya karaciğer enzimlerinde belirgin yükselme görünen hastalarda ADE inhibitörü kullanımı kesilmeli ve uygun tıbbi takip başlatılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8).

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

Irk:
ADE inhibitörleri siyah ırka mensup hastalarda, siyah ırka mensup olmayan hastalarda olduğundan daha yüksek oranda anjiyoödem gelişimine neden olmaktadır.

Diğer ADE inhibitörleriyle de olduğu gibi, Perindopril kan basıncını düşürmede siyah insanlarda, siyah olmayan insanlarda olduğundan daha az etkilidir, bu da büyük olasılıkla hipertansif olan siyahi popülasyonda düşük renin seviyelerinin daha sık görülmesine bağlıdır.

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

Cerrahi / Anestezi:

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

Hiperkalemi:
Perindopril'in de aralarında bulunduğu ADE inhibitörleriyle tedavi edilen bazı hastalarda serum potasyum seviyesinde yükselme görülmüştür. ADE inhibitörleri aldosteron salınımını inhibe ettiği için hiperkalemiye neden olabilir. Böbrek fonksiyonu normal olan hastalardaki etki genellikle anlamlı değildir. Böbrek yetmezliği, renal fonksiyonlarda kötüleşme, yaş (>70 yaş), diabetes mellitus, özellikle dehidrasyon, akut kardiyak dekompansasyon, metabolik asidoz gibi ilave durumlar ve potasyum tutucu diüretikleri (örn. spironolakton, eplerenon, triamteren, veya amilorid), potasyum ilaveleri veya normal tuz yerine potasyum içeren tuz ikamelerinin aynı anda kullanımı; veya serum potasyumu artırma özelliği olan diğer ilaçların (örneğin Heparin trimetoprim/sülfometoksazol olarak da bilinen kotrimoksazol) kullanımı ve özellikle aldosteron antagonistleri veya anjiyotensin-reseptör blokerleri kullanımı hiperkalemi gelişmesine sebep olabilecek risk faktörleridir. Eğer yukarıda belirtilen ajanların beraber kullanılması uygun bulunduysa, serum potasyumun düzenli takibi önerilmektedir. Hiperkalemi ciddi, bazen fatal aritmilere neden olabilir. ADE inhibitörleri alan hastalarda potasyum tutucu diüretikler ve anjiyotensin reseptör blokerleri dikkatli kullanılmalı ve serum potasyum ve böbrek fonksiyonu izlenmelidir. Yukarıda belirtilen ilaçların birlikte kullanımı gerekli görülüyorsa bu ilaçlar dikkatli şekilde ve serum potasyumunun sık izlenmesiyle kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

Diyabetik hastalar:
Oral antidiyabetik ajanlar veya insülin ile tedavi edilen diyabetik hastalarda ADE inhibitörleri ile tedavinin ilk ayında kan şekerinin düzeyi yakından takip edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

Lityum:
Lityum ve Perindopril'in kombinasyonu genellikle önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.5).

Potasyum tutucu ilaçlar, potasyum ilaveleri veya potasyum içeren tuz ikamesi:
Perindopril ile potasyum tutucu ilaçlar, potasyum ilaveleri veya potasyum içeren tuz ikamesi kombinasyonu genellikle önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.5).

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajı:
ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması durumunda hipotansiyon, senkop, hiperkalemi riskinin arttığı ve böbrek fonksiyonunun azaldığına (akut böbrek yetmezliği dahil) dair kanıtlar bulunmaktadır. RAAS'ın dual blokajına yol açtığından ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması önerilmez (Bkz. Bölüm 4.5 ve 5.l).

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.

Primer aldosteronizm:

Primer hiperaldosteronizmi olan hastalar renin anjiyotensin-aldosteron sistemi üzerinden etki gösteren antihipertansif ilaçlara genellikle yanıt vermezler. Bu nedenle, bu hastalarda bu ürünün kullanımı önerilmemektedir.

Gebelik:
Gebelik sırasında ADE inhibitörleri ile tedaviye başlanmamalıdır. Devamlı ADE inhibitör tedavisi zorunlu görülmedikçe gebelik planlayan hastalar, gebelikte kullanımına yönelik güvenlilik profili oluşturulmuş diğer bir alternatif antihipertansif tedaviye yönlendirilmelidir. Gebelik teşhisi konulduğunda ADE inhibitörü ile tedavi hemen kesilmeli ve uygun görülürse alternatif tedavi başlatılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).

Yardımcı maddeler:
RATEN, laktoz içermektedir. Nadir kalıtımsal 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

Klinik çalışma verileri, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS), ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokörleri 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).

Anjiyoödem riskini artıran ilaçlar
ADE inhibitörlerinin sakubitril/valsartan ile birlikte kullanımı, anjiyoödem riskini arttırdığından dolayı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4). Sakubitril/valsartan'ın son dozunun üzerinden 36 saat geçmeden Perindopril tedavisi başlatılmamalıdır. Perindopril tedavisi, sakubitril/valsartan'ın son dozunun üzerinden 36 saat geçmeden başlatılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4).

ADE inhibitörlerinin rasekadotril, mTOR inhibitörleri (örn. sirolimus, everolimus, temsirolimus) ve DPP-4 inhibitörleri (örn. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) ile birlikte kullanımı anjiyoödem riskinde artışa neden olabilir (bkz. bölüm 4.4).

Hiperkalemiye yol açan ilaçlar:
Serum potasyumu genellikle normal sınırlar içinde kalsa da, RATEN ile tedavi edilen bazı hastalarda hiperkalemi meydana gelebilir. Bazı ilaçlar veya terapötik sınıflar, hiperkaleminin görülme sıklığını arttırabilir: aliskiren, potasyum tuzları, potasyum tutucu diüretikler (örn. spironolakton, triamteren veya amilorid, ADE inhibitörleri, anjiyotensin- II reseptörü antagonistleri, NSAİİ'ler, heparinler, siklosporin veya takrolimus gibi immünosüpresan ajanlar, trimetoprimin amilorid gibi potasyum tutucu bir diüretik olarak etki ettiği bilindiği için trimetoprim ve kotrimoksazol (trimetoprim/sülfametoksazol). Bu ilaçların kombinasyonu, hiperkalemi riskini arttırır. Bu nedenle RATEN'in yukarıda belirtilen ilaçlarla kombinasyonu önerilmez. Eşzamanlı kullanım gerekirse, dikkatli ve serum potasyumu sık sık izlenerek kullanılmaları gerekir.

KONTRENDİKE kombinasyonlar (Bkz. Bölüm 4.3):

Aliskiren:
Diyabetik veya böbrek yetmezliği olan hastalarda hiperkalemi riski, böbrek fonksiyonunda kötüleşme ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite artışı.

Ekstrakorporeal tedaviler:
Bazı yüksek akım diyaliz ya da hemofiltrasyon membranları (örn. Poliakrilonitril membranlar) ve düşük dansiteli lipoprotein aferezi ile dekstran sülfatın birlikte kullanımı gibi kanın negatif yüklü yüzeylerle temasına yol açan ekstrakorporeal tedaviler ile ADE inhibitörlerinin birlikte kullanımı ciddi anaflaktoid reaksiyonlara yol açabilmektedir (Bkz. Bölüm 4.3). Böyle bir tedavi gerekiyorsa, farklı tipte diyaliz membranı ya da farklı sınıftan bir antihipertansif ajan kullanımı düşünülmelidir.

Sakubitril/Valsartan
Anjiyoödem riskinde artışa neden olabilen neprilisin ve ADE'nin birlikte inhibisyonu gibi sakubitril/valsartan ile perindoprilin birlikte kullanılması kontrendikedir. Sakubitril/valsartan tedavisine perindopril tedavisinin son doz alımının üzerinden 36 saat geçene kadar başlanılmamalıdır. Perindopril tedavisine sakubitril/valsartan'ın son doz alımının üzerinden 36 saat geçene kadar başlanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4)

ÖNERİLMEYEN kombinasyonlar:

Aliskiren:
Diyabetik ve böbrek yetmezliği olan hastalar dışındaki hastalarda hiperkalemi riski, böbrek fonksiyonunda kötüleşme ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite artışı (Bkz. Bölüm 4.4).

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

Estramustin:
Anjiyonörotik ödem (anjiyoödem) gibi advers etkilerin riskinde artış söz konusudur.

Kotrimoksazol (trimetoprim/sülfometoksazol):
Kotrimoksazol (trimetoprim/sülfometoksazol) ile birlikte kullanım durumunda hiperkalemi riski artabilir (Bkz.Bölüm 4.4)

Potasyum tutucu diüretikler (örn. triamteren, amilorid), potasyum tuzları:
Özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu (aditif hiperkalemik etkiler) durumlarında, hiperkalemi (ölümcül) riski.
Perindoprilin yukarıda belirtilen ilaçlarla kombinasyonu önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4). Eş zamanlı kullanımın endike olduğu durumlarda, bu ilaçlar dikkatli şekilde ve serum potasyumun sık izlenmesiyle kullanılmalıdır. Kalp yetmezliğinde spironolaktonun kullanımı için aşağıya bakınız.

Lityum:
Lityumun ADE inhibitörleriyle eş zamanlı uygulanması sırasında serum lityum konsantrasyonlarında geri döndürülebilir artışlar ve toksisite bildirilmiştir. Perindoprilin lityum ile birlikte kullanımı önerilmemektedir ancak kombinasyonun gerekli olduğu durumlarda serum lityum düzeyleri dikkatli şekilde izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

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

Baklofen:
Antihipertansif etkide artış. Kan basıncını izleyin ve gerektiğinde antihipertansif dozajı ayarlayın.

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

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

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

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

Potasyum tutucu diüretikler (eplerenon, spironolakton):
Günde 12,5 mg ila 50 mg arası dozlarda eplerenon veya spironolaktonla ve düşük dozlarda ADE inhibitörleriyle:
Ejeksiyon fraksiyonu <%40 olan ve daha önce ADE inhibitörleriyle ve loop diüretiklerle tedavi uygulanmış sınıf II-IV kalp yetmezliğinin (NYHA) tedavisinde, özellikle bu kombinasyona ilişkin reçete önerilerinin izlenmemesi durumunda potansiyel ölümcül hiperkalemi riski.
Kombinasyonu başlatmadan önce, hiperkalemi ve böbrek bozukluğu bulunmadığından emin olun.

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

Steroid yapıda olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler), asetilsalisilik asit ≥3 g/gün dahil:
ADE inhibitörleri eş zamanlı steroid yapıda olmayan antiinflamatuvar ilaçlar ile birlikte kullanıldığında, antihipertansif etkisi azalabilmektedir (antiinflamatuvar dozlarda asetilsalisilik asit, COX-2 inhibitörleri ve selektif olmayan steroid yapıda antiinflamatuvar ilaçlar (SAID)). Ayrıca NSAID'ler ile ADE inhibitörlerinin birlikte kullanımı sonucu, özellikle önceden böbrek fonksiyonları zayıf olan hastalarda akut böbrek yetmezliği de dahil olmak üzere renal fonksiyonların bozulma riskinde ve serum potasyum seviyesinde artış

görülebilir. Kombinasyon tedavisinde özellikle yaşlılarda dikkatli olunmalıdır. Hastalar yeterli miktarda su almalı ve kombinasyon tedavisi başlandığında ve sonrasında periyodik olarak böbrek fonksiyonları izlenmelidir.

Rasekadotril:
ADE inhibitörlerinin (örn perindopril) anjiyoödeme neden olduğu bilinmektedir. Bu risk rasekadotril (akut diyareye karşı kullanılan ilaç) ile birlikte kullanıldığı zaman yükselebilir.

mTOR inhibitorleri (örn sirolimus, everolimus, temsirolimus):
mTOR inhibitörleri (örn. sirolimus, everolimus, temsirolimus) ile birlikte tedavi edilen hastaların anjiyoödem geçirme riski artabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Dikkat gerektiren eş zamanlı kullanım:

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

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

Trisiklik antidepresanlar / Antipsikotikler / Anestezikler:
Bazı anestezik tıbbi ürünlerin, trisiklik antidepresanların ve antipsikotiklerin ADE inhibitörleri ile beraber kullanılması kan basıncının daha da düşmesine neden olabilmektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

Sempatomimetikler:
Sempatomimetikler ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkisini azaltabilmektedir.

Altın:
Enjekte edilen altın (sodyum orotiomalat) ve beraberinde Perindopril dahil ADE inhibitör tedavisi gören hastalarda nadiren nitritoid reaksiyonlar (semptomlar: yüzde kızartı, bulantı, kusma ve hipotansiyon) bildirilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:
Veri yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Bu konuda veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

ADE inhibitörlerinin kullanımı gebeliğin tüm trimesterlerinde kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4).

Perindopril'in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. RATEN gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Gebeliğin birinci trimesterinde ADE inhibitörlerine maruz kalınması sonucu teratojenisite riskine ilişkin kesin bir epidemiyolojik kanıt yoktur; yinede riskte küçük bir artış olabileceği gözardı edilmemelidir. ADE inhibitörü ile sürekli tedavi gerekli görülmediği takdirde gebelik planlayan hastalar gebelikte kullanımına ilişkin güvenilirlik profili bulunan alternatif başka bir antihipertansif tedaviye başlamalıdır.

Gebelik teşhisi konduğunda ADE inhibitörü tedavisi hemen kesilmeli ve eğer uygunsa alternatif bir 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 fonksiyonlarının 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).

Laktasyon dönemi

RATEN ile emzirme dönemine ait herhangi bir veri bulunmadığından emziren kadınlarda kullanımı önerilmemektedir. Özellikle yeni doğan veya erken doğan bebekleri emzirirken, güvenlik profili daha iyi kanıtlanmış olan alternatif tedaviler tercih edilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Üreme performansı veya fertilite üzerinde etkisi bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

RATEN'in araç veya makina kullanımı üzerinde doğrudan etkisi bulunmamaktadır. Ancak, bazı hastalarda, özellikle tedavinin başlangıcında veya başka bir alternatif ilaçla kombinasyon tedavi gören hastalarda kan basıncında düşüş nedeniyle oluşabilecek bireysel reaksiyonlar görülebilir. Sonuç olarak, araç ve makine kullanımı olumsuz yönde etkilenebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

a. Güvenlilik profili özeti

Perindoprilin güvenlilik profili ADE inhibitörlerin güvenlik profili ile uyumludur.

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

b. Advers reaksiyonların tablolaştırılmış listesi:

Klinik çalışmalar ve/veya pazarlama sonrasında perindopril ile aşağıdaki advers olaylar bildirilmiştir ve aşağıdaki sıklıklar altında sıralanmıştır:

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

MedDRA Organ sistemi ile sınıflandırma	**Görülme sıklığı**	**Advers Etki**
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan*	Eozinofili
	Çok seyrek	Agranülositoz ve pansitopeni
	Çok seyrek	Hemoglobin ve hematokritte azalma
	Çok seyrek	Lökopeni/nötropeni
	Çok seyrek	Konjenital G-6PDH yetmezliği olan hastalarda hemolitik anemi vakaları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).
	Çok seyrek	Trombositopeni
Endokrin hastalıkları	Seyrek	Uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu (UADHS)
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Yaygın olmayan*	Hipoglisemi (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5)
	Yaygın olmayan*	Hiperkalemi, tedavi kesilince sona eren (bkz. Bölüm 4.4)
	Yaygın olmayan*	Hiponatremi
Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın olmayan*	Depresyon
	Yaygın olmayan	Ruh hali bozuklukları
	Yaygın olmayan	Uyku bozuklukları
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Baş dönmesi
	Yaygın	Baş ağrısı
	Yaygın	Parestezi
	Yaygın	Vertigo
	Yaygın olmayan*	Somnolans
	Yaygın olmayan*	Senkop
	Çok seyrek	Zihin karışıklığı
Göz hastalıkları	Yaygın	Görme bozuklukları
Kulak ve iç kulak Hastalıkları	Yaygın	Tinnitus
Kardiyak hastalıklar	Yaygın olmayan*	Çarpıntı
	Yaygın olmayan*	Taşikardi
	Çok seyrek	Anjina pektoris (Bkz. Bölüm 4.4)
	Çok seyrek	Aritmi
	Çok seyrek	Yüksek risk grubu hastalarda olası aşırı hipotansiyona sekonder olarak miyokart infarktüsü (Bkz. Bölüm 4.4).
Vasküler hastalıklar	Yaygın	Hipotansiyon ve hipotansiyona bağlı etkiler
	Yaygın olmayan*	Vaskülit
	Seyrek*	Yüzde kızarma
	Çok seyrek	Yüksek risk grubu hastalarda olası aşırı hipotansiyona sekonder olarak inme (Bkz. Bölüm 4.4).

	Bilinmiyor	Raynaud fenomeni
Solunum, göğüs hastalıkları ve mediyastinal hastalıklar	Yaygın	Öksürük
	Yaygın	Dispne
	Yaygın olmayan	Bronkospazm
	Çok seyrek	Eozinofilik pnömoni
	Çok seyrek	Rinit
Gastro-intestinal Hastalıklar	Yaygın	Abdominal ağrı
	Yaygın	Konstipasyon
	Yaygın	Diyare
	Yaygın	Disgözi
	Yaygın	Dispepsi
	Yaygın	Bulantı
	Yaygın	Kusma
	Yaygın olmayan	Ağız kuruluğu
	Çok seyrek	Pankreatit
Hepato-bilier hastalıklar	Çok seyrek	Sitolitik veya kolestatik hepatit (Bkz. Bölüm 4.4)
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın	Kaşıntı
	Yaygın	Döküntü
	Yaygın olmayan	Ürtiker (Bkz. Bölüm 4.4)
	Yaygın olmayan	Yüzde, ekstremitelerde, dudaklarda, dilde, glotiste ve/veya larenkste anjiyoödem (Bkz. Bölüm 4.4).
	Yaygın olmayan*	Fotosensitivite reaksiyonları
	Yaygın olmayan*	Pemfigoid
	Yaygın olmayan	Hiperhidroz
	Seyrek*	Psöriyazisin kötüleşmesi
	Çok seyrek	Eritema multiform
Kas-iskelet ve bağ doku hastalıkları	Yaygın	Kas krampları
	Yaygın olmayan*	Artralji
	Yaygın olmayan*	Miyalji
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Yaygın olmayan	Renal yetmezlik
	Seyrek	Akut böbrek yetmezliği
	Seyrek*	Anüri/Oligüri
Üreme sistemi ve göğüs hastalıkları	Yaygın olmayan	Erektil disfonksiyon
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Yaygın	Asteni
	Yaygın olmayan*	Göğüs ağrısı
	Yaygın olmayan*	Kırıklık
	Yaygın olmayan*	Periferal ödem
	Yaygın olmayan*	Pireksi
Araştırmalar	Yaygın olmayan*	Plazma üresinde artış
	Yaygın olmayan*	Plazma kreatinininde artış
	Seyrek	Serum bilirubinde artış
	Seyrek	Karaciğer enzimlerinde artış
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar	Yaygın olmayan*	Düşme

**Görülme sıklığı, klinik çalışmalarda bildirilen spontan raporlarda saptanan advers olaylardan hesaplanmıştır.*

Diğer ADE inhibitörleriyle uygunsuz antidiüretik hormon sekresyonu sendromu bildirilmiştir. Uygunsuz antidiüretik hormon sekresyonu sendromu, çok seyrek ancak perindopril dahil ADE inhibitörleriyle ilişkili muhtemel komplikasyon olarak düşünülebilir.

Diğer ADE inhibitörleriyle uygunsuz antidiüretik hormon sekresyonu sendromu bildirilmiştir. Uygunsuz antidiüretik hormon sekresyonu sendromu, çok seyrek ancak perindopril dahil ADE inhibitörleriyle ilişkili muhtemel komplikasyon olarak düşünülebilir.

Klinik deneyler

Randomize EUROPA çalışmasında sadece ciddi advers olaylar toplanmıştır. Ciddi advers olay görülen hasta sayısı azdır: 6.122 Perindopril hastasının 16'sı (%0,3) ve 6.107 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]).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda doz aşımına ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır. ADE inhibitörlerinin doz aşımı ile ilişkili semptomları arasında; hipotansiyon, dolaşımsal şok, elektrolit bozuklukları, böbrek yetmezliği, hiperventilasyon, taşikardi, çarpıntı, bradikardi, sersemlik, anksiyete ve öksürük sayılabilir.

Doz aşımının önerilen tedavisi intravenöz yoldan 9 mg/ml (%0,9) sodyum klorür verilmesidir. Eğer hipotansiyon oluşursa, hasta şok pozisyonuna getirilmelidir. Eğer mümkünse, anjiyotensin II infüzyonu ve/veya intravenöz katekolamin de düşünülebilir. Perindopril dolaşımdan hemodiyaliz ile de uzaklaştırılabilir (Bkz. Bölüm 4.4."Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, Hemodiyaliz hastaları"). Tedaviye dirençli bradikardi için pacemaker tedavisi uygulanmalıdır. Vital (yaşamsal) bulgular, serum elektrolitleri ve kreatinin konsantrasyonları sürekli takip edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup : ADE inhibitörleri
ATC kodu : C09AA04

Etki Mekanizması:
Perindopril, anjiyotensin I'i anjiyotensin II'ye dönüştüren enzimin inhibitörüdür. Dönüştürücü enzim ya da kinaz, anjiyotensin I'i vazokonstriktör anjiyotensin II'ye çevirirken bir yandan da vazodilatör bradikininin inaktif bir heptapeptide degradasyonununa sebep olan bir ekzopeptidaztır.

ADE inhibisyonu, plazmadaki anjiyotensin II'nin azalmasına neden olarak, plazma renin aktivitesinin artmasına (renin salıverilmesi üzerindeki negatif geri beslemeyi inhibe ederek) ve aldosteron sekresyonunun azalmasına yol açar. ADE bradikinini etkisizleştirdiği için, ADE inhibisyonu aynı zamanda dolaşım ve lokal kallikrein-kinin sistemlerinin aktivitelerinde de (ve dolayısıyla prostagladin sistemin aktivitesinde) artışa sebep olur. Bu mekanizmanın ADE inhibitörlerinin kan basıncı düşürme etkisine katkısı olma olasılığı vardır ve bazı yan etkilerinden de kısmen sorumludur (örneğin öksürük).

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

Klinik etkililik ve güvenlilik:

Hipertansiyon:
Perindopril hipertansiyonun tüm evrelerinde etkilidir: Hafif, orta, şiddetli sistolik ve diyastolik kan basıncında hem yatar pozisyonda hem de ayakta bir azalma gözlenir. Perindopril periferik damar direncini azaltarak kan basıncının düşmesine yol açar. Sonuç olarak, kalp hızına bir etkisi olmadan periferik kan akışı artar.

Böbrek kan akımı bir kural olarak artar, ancak Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR) genellikle sabit kalır.

Antihipertansif aktivite, tek bir dozdan 4 ila 6 saat sonra maksimum düzeye çıkar ve en az 24 saat sürer; vadi etkileri pik etkilerinin yaklaşık %87-100'ünü oluşturmaktadır.

Kan basıncında düşüş hızla gerçekleşir. Tedaviye yanıt veren hastalarda, bir ayın sonunda normalizasyona ulaşılmıştır ve bu durum taşifilaksi oluşmaksızın sürmektedir.

Tedavinin kesilmesi, rebound etkiye neden olmaz. Perindopril sol ventrikül hipertrofisini azaltır.

İnsanlarda, perindoprilin vazodilatör etki gösterdiği kanıtlanmıştır. Geniş arter elastisitesini artırır ve küçük arterlerin lümen oranını azaltır.
Bir tiyazid diüretikle yapılan ek tedavi, aditif türde bir sinerjinin oluşmasına yol açar. ADE inhibitörü ile tiyazid kombinasyonu, tek başına diüretik tedavisinin oluşturduğu hipokalemi riskini azaltır.

Kalp Yetmezliği:
Perindopril, ön-yük ve ard-yükte azalma sağlayarak kalbin iş yükünü azaltır.
Kalp yetmezliği olan hastalarda yapılan çalışmalar ile gösterildiği üzere perindopril;
- Sol ve sağ ventriküler dolum basınçlarını azaltmıştır,
- Toplam periferik vasküler direnci azaltmıştır,
- Kardiyak çıkışı (kardiyak output) artırmış ve kardiyak indeksi iyileştirmiştir.

Karşılaştırmalı çalışmalarda, hafif-orta şiddetli kalp yetmezliği hastalarına 2,5 mg perindoprilin ilk kez uygulanması plaseboya kıyasla kan basıncında anlamlı bir azalma ile ilişkilendirilmemiştir.

Stabil koroner arter hastalığı olan hastalar:
EUROPA çalışması 4 yıl süren çok-merkezli, uluslararası, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü klinik çalışmadır. 18 yaş üstü onikibinikiyüzonsekiz (12,218) hasta 8 mg

Perindopril tert-bütilamin (10 mg Perindopril arjinine eşdeğer) (n=6,110) veya plasebo (n=6,108) ile randomize edilmiştir.

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

Temel etkinlik kriterleri, kardiyovasküler mortalite, ölümcül olmayan miyokard infarktüsü ve/veya başarıyla geri döndürülen kardiyak arrestin bileşkesidir. Günde bir defa 8 mg Perindopril tert-bütilamin (10 mg Perindopril arjinine eşdeğer) ile tedavi sonucunda birincil sonlanım noktasında %1,9 belirgin mutlak bir azalma görülmüştür (%20 rölatif risk azalması, %95 Cl [9,4; 28,6] – p<0.001).
Miyokard infarktüsü ve/veya revaskülarizasyon geçmişi bulunan hastalarda birincil sonlanım noktasında plaseboya oranla %22,4 RRR'e karşılık gelen %2-,2 mutlak azalma (%95 CI [12,0; 31,6] – p<0,001) görülmüştür.

Pediyatrik kullanım:
Perindoprilin çocuklardaki ve 18 yaş altı adolesanlardaki etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir.Glomerüler filtrasyon hızı > 30 mL / dk / 1,73 m^2 olan 2 ila 15 yaş arası 62 hipertansif çocukta yapılan açık , karşılaştırmalı olmayan bir klinik çalışmada, hastalar ortalama 0,07 mg / kg doz perindopril almıştır. Doz, hasta profili ve kan basıncı yanıtına göre 0,135 mg / kg / gün azami dozuna kadar bireyselleştirilmiştir.
59 hasta 3 aylık dönemi ve 36 hasta çalışmanın uzatma süresini tamamlamış yani en az 24 ay takip edilmiştir (ortalama çalışma süresi 44 ay).
Sistolik ve diyastolik kan basıncı önceden diğer antihipertansifler ile tedavi edilmiş olan hastalarda çalışmanın başlangıcından son değerlendirmeye kadar sabit kalmış, önceden tedavi almayan hastalarda ise azalmıştır.
Son değerlendirmede çocukların %75'den fazlasında kan basıncı 95. persentilin altında kalmıştır.
Güvenlilik, perindoprilin bilinen güvenliliği ile uyumludur.
Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajına dair klinik çalışma verileri:
İki büyük randomize kontrollü çalışma (ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ve VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) bir ADE inhibitörünün bir anjiyotensin II reseptör 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 olan hastalarda yürütülmüştür.

Bu çalışmalar, renal ve/veya kardiyovasküler sonlanımlar ve mortalite üzerinde anlamlı yarar göstermemiş, monoterapiyle kıyaslandığında hiperkalemi, akut böbrek hasarı ve/veya hipotansiyon riskinin arttığı gözlenmiştir. Benzer farmakodinamik özellikleri dikkate alındığında, bu sonuçlar diğer ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokörleri için de anlamlıdır.
Bu nedenle ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokörleri diyabetik nefropati bulunan hastalarda birlikte kullanılmamalıdır.
ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) çalışması, kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık ya da her ikisi bulunan tip 2 diyabetes mellitus hastalarında standart bir ADE-inhibitörü ya da bir

anjiyotensin II reseptör blokörü 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

Emilim:

Oral yolla kullanımın ardından, perindoprilin emilimi hızlıdır ve doruk konsantrasyona 1 saat içinde ulaşılır. Perindopril'in plazma yarı-ömrü 1 saattir. Perindopril bir ön ilaçtır. Alınan perindoprilin %27'si kan dolaşımında aktif metaboliti olan perindoprilata çevrilir. Gıda alımı perindoprilata dönüşümü, dolayısıyla da biyoyararlanımı azalttığı için, perindoprilin arjinin oral yoldan tek doz olarak sabahları yemekten önce alınmalıdır.

Dağılım:

Serbest perindoprilat için dağılım hacmi yaklaşık 0,2 L/kg'dır. Perindoprilatın plazma proteinlerine, özellikle de anjiotensin dönüştürücü enzime bağlanması %20'dir ancak bu süreç konsantrasyona bağımlıdır.

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

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

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Perindopril dozu ve ortaya çıkan plazma konsantrasyonu arasında lineerlik kanıtlanmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Perindoprilatın yaşlılarda ve kalp ile böbrek yetmezliği olan hastalarda eliminasyonu azalır. Böbrek yetmezliğinin derecesine göre (kreatinin klerensi) doz ayarlaması önerilmektedir.

Perindoprilatın diyaliz klerensi 70 mL /dakikadır.

Perindopril kinetiği siroz hastalarında değişmektedir: Ana molekülün hepatik klerensi yarıya düşmektedir. Ancak, oluşan perindoprilat miktarı azalmaz ve bu nedenle doz ayarlaması gerekmez (Bkz. Bölüm 4.2 "Pozoloji ve uygulama şekli" ve 4.4 "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri").

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

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 enzim inhibitörleri kemirgenler ve tavşanlarda, geç fetal gelişme üzerine advers etki yaparak, fetal ölüme ve konjenital etkilere yol açmıştır; renal lezyonlar ve peri ile post natal mortalitede artış gözlenmiştir. Dişi veya erkek sıçanlarda fertilite etkilenmemiştir.
Sıçan ve farelerde yapılan uzun dönem çalışmalarda karsinojenite gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Laktoz (susuz) (sığır kaynaklı)
Mikrokristalin selüloz (PH 112)
Kolloidal silikon dioksit
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
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
ASET İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
İstinye - İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI
228/87

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 31.12.2010
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ