KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RATEN 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) (sığır kaynaklı) 61,53 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet
Beyaz renkli, oblong tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Yetişkinlerde tek başına perindopril ile kontrol altına alınamayan esansiyel hipertansiyonun tedavisinde kullanılmaktadır. (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1)

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:
Genel doz tercihen sabahları aç karnına olmak üzere günde tek doz RATEN PLUS film kaplı tablettir. Gerekli olduğunda komponentlerle hastaya uygun doz titrasyonu tavsiye edilir. Klinik olarak uygun olduğu durumlarda, monoterapiden doğrudan RATEN 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 klirensi <30 ml/dak) tedavi kontrendikedir.

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

Kreatinin klirensi 60 ml/dk'ya eşit veya yukarı olan hastalarda pozolojiyi değiştirmek gerekmez. Normal tıbbi kontrol olarak kreatinin ve potasyumun periyodik takibi gerekir (Bkz. Bölüm 4.4 "Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri").

Karaciğer yetmezliği:
İleri derece karaciğer yetmezliği olan hastalarda tedavi kontrendikedir.

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

Pediyatrik popülasyon:
Perindopril tertbutilamin/indapamid'in pediyatrik popülasyonda etkililiği ve güvenliliği henüz ortaya konmamıştır. Veri bulunmamaktadır.

RATEN PLUS çocuklar ve adölesanlar 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
Perindopril ile ilişkili:

- Etkin maddeye veya herhangi diğer bir ADE inhibitörüne aşırı duyarlılık
- Önceden ADE inhibitörü tedavisi ile ilişkili görülen anjiyoödem (Quincke ödemi) hikayesi (bkz. Bölüm 4.4)
- Kalıtsal veya idiopatik anjiyoödem
- Gebelik (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6)
- RATEN PLUS'ın aliskiren içeren ilaçlarla birlikte kullanımı, diabetes mellitus ve böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1,73m^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 PLUS 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).

İndapamid ile ilişkili:

- Etkin maddeye veya diğer sülfonamidlere aşırı duyarlılık
- İleri derece böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi < 30 ml/dk)
- Karaciğer ensefalopatisi
- İleri derece karaciğer yetmezliği
- Hipokalemi

RATEN PLUS ile ilişkili:
- Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık

Yeterli terapötik deneyim bulunmadığı için, RATEN PLUS'ın aşağıdaki durumlarda kullanımı önerilmemektedir:
- Diyaliz hastalarında
- Tedavi edilmemiş dekompanse kalp yetmezliği olan hastalarda

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Özel uyarılar:

Perindopril ve indapamidde ortak:

Lityum:

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

Perindopril ile ilişkili:

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

ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokörleri 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 blokörleri 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 blokörleri birlikte kullanılmamalıdır.

Potasyum tutucu ilaçlar, potasyum takviyeleri veya potasyum içeren tuz ikameleri:

Perindoprilin potasyum tutucu ilaçlar, potasyum takviyeleri veya potasyum içeren tuz ikameleri ile kombinasyonu genellikle tavsiye edilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5)

Nötropeni/Agranülositoz/Trombositopeni/Anemi:

ADE inhibitörleri kullanan hastalarda nötropeni/agranülositoz, trombositopeni ve anemi vakaları rapor edilmiştir. Böbrek fonksiyonları normal olan ve başka komplikasyonlar bulunmayan hastalarda nötropeni çok nadir görülür. Kollajen vasküler hastalığı olan, 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 (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8).

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.

Hipersensitivite/ Anjiyoödem:

Perindoprilin de aralarında bulunduğu ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda, nadiren yüzde, ekstremitelerde, dudaklarda, dilde, glottiste ve/veya larinkste anjiyonörotik ödem görülebildiği bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu durum tedavi sırasında herhangi bir zamanda görülebilmektedir. Böylesi vakalarda perindopril tedavisi derhal kesilmeli ve hasta ödem ortadan kaybolana dek yakın gözlem altına alınmalıdır.

Ödemin yalnızca yüz ve dudakları etkilediği hallerde, semptomları gidermek üzere antihistaminik ajanlar kullanılabilse 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 ırka mensup hastalarda, siyah ırka mensup 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.

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 4.5). ADE inhibitörlerinin NEP (nötral endopeptidaz) inhibitörleri (örn. rasekadotril), mTOR inhibitörleri (örn. sirolimus, everolimus, temsirolimus) ve DPP-4 inhibitörleri (örn. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) ile birlikte kullanımı anjiyoödem (örn. solunum bozukluğunun eşlik ettiği veya etmediği solunum yolları veya dil şişmesi) riskini artırabilir (bkz. bölüm 4.5). Halihazırda ADE inhibitörü alan bir hastada rasekadotril, mTOR inhibitörleri (örn. sirolimus, everolimus, temsirolimus) ve DPP-4 inhibitörleri (örn. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) başlatılırken dikkatli olunmalıdır.

Desensitizasyon Sırasında Anafilaktik Reaksiyonlar:
Hymenoptera (arı, eşekarısı) venom desensitizasyon tedavisi uygulanan hastalarda ADE inhibitörleri ile tedavi sırasında nadir olarak hayatı tehlikeye sokabilecek anafilaktik reaksiyonlar gözlemlenmiştir. Desensitizasyon uygulanan alerji hastalarında ADE inhibitörü çok dikkatli olarak başlatılmalı ve venom immünoterapisi uygulanan hastalarda kullanılmamalıdır.

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

LDL aferezi sırasında anafilaktoid reaksiyonlar:
Dekstran sülfat emilimi yoluyla düşük yoğunlukta lipoprotein aferezi ile diyaliz sırasında ADE inhibitörü alan hastalarda hayatı tehlikeye sokabilecek anafilaktoid reaksiyonlar gözlemlenmiştir. Hem ADE inhibitörü tedavisi hem de düşük yoğunlukta lipoprotein aferezi gereken hastalarda en azından geçici olarak ADE inhibitörü tedavisine 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.

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 inhibitörü ile tedaviye başlanmamalıdır. ADE inhibitörü ile sürekli tedavinin gerekli görüldüğü haller dışında gebelik planlayan hastalar gebelikte kullanımına ilişkin güvenlilik 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:

Hepatik ensefalopati:
Karaciğer hastalığı bulunan hastalarda tiazid diüretikler ve ~~ve~~ tiazid benzeri diüretikler özellikle elektrolit dengesizliğinde hepatik komaya ilerleyebilen hepatik ensefalopatiye yol açabilir. Bu 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 ışınlardan korunması önerilmektedir.

Özel kullanım önlemleri

Perindopril ve indapamidde ortak:

Böbrek Yetmezliği:
İleri derece böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi < 30 ml/dk) 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 renal arter stenozu ile böbrek yetmezliği olan hastalarda gözlemlenmektedir.

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

Hipotansiyon ve su ve elektrolit Kaybı:
Daha önceden sodyum kaybı (özellikle de renal arter stenozu) olan hastalarda ani hipotansiyon riski bulunmaktadır. Bu nedenle araya giren ishal ve kusma nöbetleri ile

meydana gelen su ve elektrolit kaybının klinik belirtileri sistematik olarak araştırılmalıdır. Bu tür hastalarda plazma elektrolit düzeyleri düzenli olarak izlenmelidir.

Belirgin hipotansiyon durumunda, intravenöz izotonik salin infüzyonu gerekebilir.
Geçici hipotansiyon tedavinin devamı açısından bir kontrendikasyon oluşturmaz. Tatmin edici düzeyde kan volümü ve kan basıncı sağlandıktan sonra tedaviye tekrar ya daha azaltılmış bir dozla ya da 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.

Perindopril ile ilişkili:

Öksürük:
ADE inhibitörü 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 etiyoloji düşünülmelidir. Eğer ADE inhibitörü tedavisinin vazgeçilemez olduğu kararına varılmışsa, tedavinin sürdürülmesi düşünülebilir.

Pediyatrik popülasyon:
Çocuklar ve ergenlik çağındaki gençler üzerinde perindoprilin tek başına veya kombinasyon şeklinde etkililiği ve güvenliliği ortaya konmamıştır.

Arteriyel Hipotansiyon ve/veya Böbrek Yetmezliği Riski (Kalp Yetmezliği, Su elektrolit kaybı, vs. Olan Hastalarda):
Başlangıçtaki kan basıncı düşük olan hastalarda, renal arter stenozu, konjestif kalp yetmezliği veya ödemli ve asitli sirozda belirgin su elektrolit kaybı durumlarında (tuz kısıtlayıcı katı rejim veya uzamış diüretik tedavisi) renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminde belirgin uyarılma gözlenmiştir. Bu nedenle, bu sistemin bir ADE inhibitörü ile baskılanması, özellikle ilk uygulama sırasında ve tedavinin ilk iki haftasında kan basıncında ani bir düşüşe yol açabilir ve/veya bazen akut olabilen fonksiyonel böbrek yetmezliği olarak ortaya çıkan kreatinin düzeylerinde artışa yol açabilir; ancak bu ikincisi oldukça nadirdir ve ortaya çıkması için gereken süre oldukça değişkendir.
Bu nedenle, bu tür 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 elektrolit kaybı olan hastalarda, kan basıncında ortaya çıkabilecek ani düşüşü önlemek için, kan basıncındaki yanıta göre ayarlanmalıdır.

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

Renovasküler Hipertansiyon:
Renovasküler hipertansiyonun tedavisi revaskülarizasyondur. Bununla beraber, ADE inhibitörleri cerrahi için bekleyen veya cerrahi girişimin mümkün olmadığı renovasküler hipertansiyon hastalarında yararlı olabilir.
Bilinen renal arter stenozu olan veya şüphe edilen hastalara RATEN PLUS reçete edildiği durumlarda bazı hastalarda tedavinin kesilmesi ile düzelecek bir böbrek yetmezliği gelişebileceğinden, tedavi hastanede daha düşük bir dozla başlatılmalı ve böbrek fonksiyonları ile potasyum düzeyleri yakından izlenmelidir.

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

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

Etnik farklılıklar:
Diğer ADE inhibitörlerinde olduğu gibi, perindopril, muhtemelen siyah ırka mensup hipertansif popülasyonda düşük-renin düzeylerinin yüksek prevalansı nedeniyle siyah ırka mensup insanlarda, siyah ırka mensup 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 ventrikülün 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 ölümle sonuçlanan sendroma yol açabilir. Bu sendromun mekanizması anlaşılamamıştır. 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. ADE inhibitörleri aldosteron salınımını inhibe ettiği için hiperkalemiye neden olabilir. Böbrek fonksiyonu normal olan hastalardaki etki genellikle anlamlı değildir. Hiperkalemi gelişmesine neden olan risk faktörleri: böbrek yetmezliği, böbrek fonksiyonlarının bozulması, yaş (>70), diyabet, eklenen olaylar, özellikle dehidratasyon, akut kardiyak dekompansasyon, metabolik asidoz ve potasyum tutucu diüretikler (spironolakton,eplerenon,triamteren, amilorid vs), potasyum takviyeleri veya

potasyum içeren tuz ikamelerinin birlikte kullanımı; veya serum potasyum artışına yol açan başka ilaçlar (örneğin heparinler, trimetoprim/sülfometoksazol olarak da bilinen kotrimoksazol, diğer ADE inhibitörleri, anjiyotensin-II reseptör antagonistleri, asetil salisilik asit≥ 3 g/gün, COX-2 inhibitörleri ve selektif olmayan NSAİD'ler, siklosporin, takrolimus gibi immunosupresan ajanlar, trimetoprim) kullanan ve özellikle aldosteron antagonistleri veya anjiyotensin-reseptör blokerleri kullanan hastalar. Özellikle böbrek fonksiyonları sorunlu olan hastalarda potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviyeleri veya potasyum içeren tuz ikamelerinin birlikte kullanımı serum potasyum düzeylerinde önemli bir artışa neden olur. Hiperkalemi ciddi, bazen fatal aritmiye yol açabilir. ADE inhibitörleri alan hastalarda potasyum tutucu diüretikler ve anjiyotensin reseptör blokerleri dikkatli kullanılmalı ve serum potasyum ve böbrek fonksiyonu izlenmelidir. Yukarıda belirtilen ilaçların birlikte kullanımının gerekli görüldüğü durumlarda serum potasyumun düzenli olarak izlenmesi tavsiye edilmektedir (Bkz. Bölüm 4.5).

İndapamid ile ilişkili:

Su ve Elektrolit Dengesi:

Sodyum Düzeyleri:
Sodyum düzeyleri tedaviye başlanmadan önce ve daha sonra da düzenli aralıklarla ölçülmelidir. Bütün diüretik tedavileri sodyum düzeylerinde düşüşe neden olabilir ve bu durum ciddi sonuçlar doğurabilir. Başlangıçta sodyum azalması asemptomatik olabilir, bu nedenle düzenli aralarla ölçülmesi önemlidir. Bu ölçümler, yaşlı veya sirozlu hastalar gibi daha yüksek risk altındaki hastalarda daha sık tekrarlanmalıdır (Bkz. bölüm 4.8 ve 4.9). Herhangi bir diüretik tedavisi bazen çok ciddi sonuçlara sebebiyet veren hiponatremiye neden olabilir. Hipovoleminin eşlik ettiği hiponatremi dehidratasyon veya ortostatik hipotansiyondan sorumlu olabilir. Eş zamanlı klorür iyonu kaybı sekonder kompensatuar metabolik alkaloza neden olabilir, bu etkinin insidansı ve derecesi hafiftir.

Potasyum Düzeyleri:
Tiazid diüretikler ve tiazide bağlı diüretiklerin kullanımı sırasında potasyum kaybı ile birlikte hipokalemi önemli bir tehlikedir. Hipokalemi kas hastalıklarına neden olabilir. Çoğunlukla şiddetli hipokalemi kapsamında rabdomiyoliz vakaları bildirilmiştir. 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 pointes"i ortaya çıkaran bir faktör olabilir.
Bütün hastalarda potasyum düzeylerinin çok sık takibi gereklidir. Plazma potasyum düzeylerinin ilk ölçümü tedavinin başlanmasından sonraki ilk hafta içinde yapılmalıdır.
Eğer düşük potasyum düzeyi saptanırsa düzeltilmesi gerekir. Düşük serum magnezyum konsantrasyonu ile ilişkili olarak bulunan hipokalemi, serum magnezyumu düzeltilmedikçe tedaviye dirençli olabilir.

Kalsiyum Düzeyleri:
Tiazid diüretikler ve tiazid benzeri 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.

Plazma magnezyum:
Tiyazidler ve indapamid dahil ilgili diüretiklerin, magnezyumun idrarla atılımını artırdığı ve bunun da hipomagnezemi ile sonuçlanabileceği gösterilmiştir (bkz. bölüm 4.5 ve 4.8).

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 Diüretikler
Tiazid diüretikler ve tiazide benzeri diüretikler, sadece böbrek fonksiyonları normalse 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 Cockroft formülü doğrultusunda ayarlanmalıdır:
Cl_{Cr} = (140 yaş) x ağırlık / 0.814 x plazma 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 kullanımı sonucu oluşan su ve sodyum 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.

Koroid efüzyonu, akut miyopi ve sekonder açı kapanması glokomu:
Sülfonamid veya sülfonamid kaynaklı ilaçlar görme alanı defektli koroid efüzyonu, geçici miyopi ve akut açı kapanması glokomu ile sonuçlanan idiyosenkratik reaksiyonlara neden olabilir. Semptomlar, akut başlangıçlı görme keskinliğinde azalma veya oküler ağrıyı içerir ve tipik olarak ilaca başlanmasından saatler ila haftalar içinde ortaya çıkar. Tedavi edilmeyen açı kapanması glokomu kalıcı görme kayıplarına yol açabilir. Öncelikli tedavi, mümkün olduğunca hızlı bir şekilde ilaç alımının kesilmesidir. İntraoküler basınç kontrol edilemez ise acil medikal veya cerrahi tedaviler düşünülebilir. Akut açı kapanması glokomu gelişimi için risk faktörleri sülfonamid veya penisilin alerjisi öyküsünü içerebilir.

Atletler:
Atletler, bu ilacın testlerde pozitif sonuç verebilecek bir aktif madde (indapamid) içerdiği konusunda bilgilendirilmelidir.

RATEN PLUS 61,53 mg laktoz monohidrat içermektedir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Perindopril ve indapamidde ortak:
ÖNERİLMEYEN kombinasyonlar:

Lityum:
ADE inhibitörleri ile lityumun birlikte kullanımı sırasında kanda lityum yoğunluğunda ve toksisitede tersine çevrilebilir artışlar bildirilmiştir.Perindopril ve indapamid kombinasyonunun lityum ile birlikte kullanılması tavsiye edilmez ancak kombinasyon 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 (NSAID'ler) (≥3 g/gün 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 riskinin artması (aditif etki)

Perindopril ile ilişkili:
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).

Hiperkalemiyi indükleyen ilaçlar:
Serum potasyumu genellikle normal sınırlar içinde kalsa da, RATEN PLUS ile tedavi edilen bazı hastalarda hiperkalemi meydana gelebilir. Bazı ilaçlar ve terapötik sınıflar hiperkalemi oluşumunu artırabilir: aliskiren, potasyum tuzları, potasyum tutucu diüretikler (örn. spironolakton, triamteren veya amilorid), ADE inhibitörleri, anjiyotensin-II reseptör antagonistleri, NSAİD'ler, heparinler, siklosporin veya takrolimus gibi immunosupresan ajanlar , trimetoprimin amilorid gibi potasyum tutucu bir diüretik olarak etki ettiği bilindiği

için trimetoprim ve kotrimoksazol (trimetoprim/sülfametoksazol). Bu ilaçların kombinasyonu hiperkalemi riskini artırır. Bu nedenle RATEN PLUS'ın yukarıda belirtilen ilaçlarla kombinasyonu önerilmez. Eşzamanlı kullanım gerekirse, dikkatli ve serum potasyumu sık sık izlenerek kullanılmaları gerekir.

Birlikte kullanımı KONTRENDİKE olan ilaçlar (bkz. Bölüm 4.3)

Aliskiren:
Diyabetik veya renal hasarı olan hastalarda hiperkalemi riski, kötüleşen böbrek fonksiyonu, ve kardiyovasküler morbidite ve mortalitede artış.

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.

ÖNERİLMEYEN kombinasyonlar:

- Aliskiren:

Diyabetik veya renal hasarı olan hastalar dışındaki hastalarda, hiperkalemi riski, kötüleşen böbrek fonksiyonu ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite artışı (Bkz. Bölüm 4.4).

- ADE inhibitörü ve anjiyotensin- reseptör blokörüyle eş zamanlı tedavi:

Literatürde; belirlenmiş aterosklerotik hastalığı, kalp yetmezliği veya son organ hasarıyla birlikte diyabet olan hastalarda ADE inhibitörü ve anjiyotensin reseptörü blokörü 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 (bkz. Bölüm 4.4).

- Estramustin:

Anjiyonörotik ödem (anjiyoödem) gibi advers etkilerin riskinde artış.

- Potasyum tutucu diüretikler (örneğin 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 "Kullanım sırasında dikkat gerektiren özel kombinasyonlar" bölümüne bakınız.

Kullanımı sırasında özel dikkat gerektiren kombinasyonlar:

- Antidiyabetik ajanlar (insülin, oral hipoglisemik ajanlar):

Epidemiyolojik çalışmalar, ADE inhibitörlerinin ve antidiyabetik ilaçların (insülinler, oral hipoglisemik ajanlar) eş zamanlı uygulanmasının hipoglisemi riskiyle birlikte kan glukozu düşürücü etkide bir artışa neden olabileceğini göstermiştir. Bu durumun kombine tedavinin ilk

haftalarında ve böbrek bozukluğu olan hastalarda oluşma olasılığı daha yüksek görünmektedir.

- Potasyum tutucu özelliği olmayan diüretikler:

Diüretik kullanmakta olan hastalarda ve özellikle hacim ve/veya tuz azalması olanlarda, ADE inhibitörü ile tedaviye başlandıktan sonra kan basıncında aşırı bir azalma gerçekleşebilir. Diüretiğin sonlandırılmasıyla, düşük ve progresif perindopril dozlarıyla tedaviye başlamadan önce hacim veya tuz alımının arttırılmasıyla hipotansif etkilerin olasılığı azaltılabilir.
Arteriyel hipertansiyonda, geçmiş diüretik tedavisi tuz/hacim azalmasına neden olduğunda ADE inhibitörüne başlanmadan önce diüretik sonlandırılmalıdır ve bu durumda, daha sonra potasyum tutucu özelliği olmayan bir diüretik başlatılabilir veya ADE inhibitörü düşük dozda başlatılmalı ve aşamalı olarak arttırılmalıdır.
Diüretik tedavisi uygulanan konjestif kalp yetmezliğinde, ADE inhibitörü, ilişkili potasyum tutucu özelliği olmayan diüretiğin dozu azaltıldıktan sonra, çok düşük bir dozda başlatılmalıdır.
Tüm durumlarda, ADE inhibitörü tedavisinin ilk birkaç haftası boyunca böbrek fonksiyonu (kreatinin düzeyleri) izlenmelidir.

- Potasyum tutucu diüretikler (eplerenon, spironolakton):

Günde 12,5 mg ila 50 mg arası dozlarda eplerenon veya spironolaktonla ve düşük dozlarda ADE inhibitörleriyle:
Ejeksiyon fraksiyonu <%40 olan ve daha önce ADE inhibitörleriyle ve kıvrım diüretikleriyle tedavi uygulanmış sınıf II-IV kalp yetmezliğinin (NYHA) tedavisinde, özellikle bu kombinasyona ilişkin reçete önerilerinin izlenmemesi durumunda potansiyel ölümcül hiperkalemi riski bulunmaktadır.
Kombinasyonu başlatmadan önce, hiperkalemi ve böbrek yetmezliği bulunmadığından emin olunuz.
Başlangıçta haftada bir kez ve sonrasında aylık olarak, tedavinin ilk aylarında kanda potasyum ve kreatinin sıkı kontrolü önerilmektedir.

Kullanımı sırasında dikkat gerektiren kombinasyonlar:

- 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.

- Allopurinol, sitostatik veya immünosüpresan ajanlar, kortikosteroidler (sistemik yol) veya prokainamid:

ADE inhibitörüne eşlik eden kullanımda, lökopeni riskinin artışına sebep olabilir (bkz. Bölüm 4.4).

- Anestezikler:

ADE inhibitörleri bazı anestezik ilaçların hipotansif etkilerini güçlendirebilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

- Sempatomimetikler:

Sempatomimetikler, ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkilerini azaltabilir.

- Altın tuzları:
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.

İndapamid ile ilişkili:

Kullanımı sırasında özel dikkat gerektiren kombinasyonlar:

– "Torsades de pointes" oluşturan ilaçlar:
Hipokalemi riski nedeniyle aşağıdakilerle sınırlı olmamak üzere:,
- Sınıf IA anti aritmik maddeler (örn. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid),
- Sınıf III anti aritmik maddeler (örn. amiyodaron, dofetilid, ibutilid, bretilyum, sotalol),
-Bazı antipsikotikler
fenotiyazinler (örn. klorpromazin, siyamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin),
benzamidler (örn. amisülprid, sülpirid, sültoprid, tiaprid),
butirofenonlar (örn. droperidol, haloperidol),
diğer antipsikotikler (örn. pimozid).
diğer maddeler (örn. bepridil, cizaprid, difemanil, eritromisin IV, halofantrin, mizolastin, moksifloksasin, pentamidin sparfloksasin, vinkamin IV, metadon, astemizol, terfenadin) gibi torsades de pointes'e neden olan ilaçlarla birlikte indapamid kullanılırken dikkatli olunmalıdır.
Düşük potasyum seviyeleri önlenmeli ve gerekirse düzeltilmelidir: QT aralığı izlenmelidir.

– Potasyum düşürücü ilaçlar :
Amfoterisin B (IV yolla verilen), glukokortikoidler ve mineralokortikoidler (sistemik yolla verilen), tetrakosaktid, uyarıcı laksatifler:
Düşük potasyum düzeyleri riski artar (aditif etki). Potasyum düzeyleri yakından izlenmeli ve gerekiyorsa düzeltilmeli; özellikle kardiyak glikozidlerinin de kullanıldığı hastalarda dikkat edilmelidir. Uyarıcı olmayan laksatifler kullanılmalıdır.

– Kardiyak glikozidler:
Hipokalemi ve/veya hipomagnezemi, digitalisin toksik etkilerine zemin hazırlar. Plazma potasyum, magnezyumun izlenmesi ve EKG'nin çekilmesi ve gerekirse tedavinin ayarlanması önerilir.

– Allopurinol:
İndapamidle eş zamanlı tedavi, allopurinole aşırı duyarlılık reaksiyonlarının insidansını artırabilir.

Kullanımı sırasında dikkat gerektiren kombinasyonlar:

– Potasyum tutucu diüretikler (amilorid, spironolakton, triamteren):
Bazı hastalarda rasyonel kombinasyonları yararlı olsa da, hipokalemi veya hiperkalemi (özellikle böbrek yetmezliği olan veya diyabetik hastalarda) halen meydana gelebilir. Plazma potasyumu ve EKG takip edilmeli ve gerekirse tedavi gözden geçirilmelidir.

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

- Kortikosteroidler , tetrakosaktid (sistemik yol ile):
  Antihipertansif etkinin azalması (kortikosteroidlere bağlı su ve tuz tutulması).

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)
Veri bulunmamaktadır. ADE inhibitörü ile sürekli tedavi gerekli görülmediği takdirde gebelik planlayan hastalar gebelikte kullanımına ilişkin güvenilirlik profili bulunan alternatif bir antihipertansif tedaviye başlamalıdır.

Gebelik dönemi:
Perindopril ile ilişkili:

ADE inhibitörlerinin kullanımı gebeliğin tüm trimesterlerinde kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Gebeliğin birinci trimestrinde ADE inhibitörlerine maruz kalınması sonucu teratojenite riskine ilişkin epidemiyolojik kanıt kesin değildir; yine de riskte ufak bir artış olabileceği gözardı edilmemelidir. 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:
Gebe kadınlarda indapamidin kullanımına ilişkin veri yoktur ya da sınırlı veri bulunmaktadır (300'den daha az sayıda gebelik sonuçları). Gebeliğin üçüncü trimestrinde uzun süreli tiazide maruz kalınırsa maternel plazma hacmi ve uteroplasental kan akışında azalma ve buna bağlı olarak feto-plasental iskemi ve gelişmede gecikmeye neden olabilir.

Hayvan deneyleri üreme toksisitesi üzerinde doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler bulunduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Tedbir olarak, hamilelik boyunca indapamid kullanımından kaçınılması tercih edilir.

Laktasyon dönemi:
RATEN PLUS'ın emzirme döneminde kullanımı önerilmemektedir.

Perindopril ile ilişkili:
Emzirme dönemi boyunca perindopril kullanmıyla ilişkili bir bilgi bulunmadığından emziren kadınlarda perindopril kullanımı önerilmemektedir ve özellikle yenidoğan veya erken doğmuş bebek emziren kadınlarda daha iyi güvenlilik profiline sahip alternatif tedavi tercih edilmelidir.

İndapamid ile ilişkili:
İndapamid/metabolitlerinin insan sütüne geçişine ilişkin yeterli bilgi yoktur. Sülfonamid kaynaklı ilaçlara aşırı duyarlılık ve hipokalemi meydana gelebilir. Yenidoğanlarda/bebeklerde risk dışlanamaz.

İndapamid, emzirme döneminde süt oluşumunu azaltan hatta baskılayan tiazid diüretikleri ile yakından ilişkilidir.

İndapamidin emzirme dönemi boyunca kullanımı önerilmemektedir.

Üreme yeteneği / Fertilite
Perindopril ve indapamidde ortak

Reprodüktif toksisite çalışmaları dişi ve erkek sıçanlarda fertilite üzerinde bir etki bulunmadığını göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlarda fertilite üzerine bir etki beklenmemektedir.

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

4.8. İstenmeyen etkiler
Güvenlilik profili özeti

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

En sık bildirilen advers reaksiyonlar:
Perindopril ile: baş dönmesi, baş ağrısı, parestezi, disguzi, görme bozukluğu, vertigo, tinnitus, hipotansiyon, öksürük, dispne, abdominal ağrı, kabızlık, diyare, dispepsi, bulantı, kusma, kaşıntı, döküntü, kas spazmları, asteni

İndapamid ile: hipokalemi, alerjiye yatkınlığı olan kişilerde başlıca dermatolojik hipersensitivite reaksiyonları, astmatik reaksiyonlar ve makulopapular döküntüler

Advers reaksiyonların tablolaştırılmış listesi:
Klinik çalışmalar ve pazarlama sonrasında kullanım sırasında aşağıdaki advers olaylar gözlenmiş 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 Sistem Organ Sınıfı	**İstenmeyen etkiler**	**Görülme sıklığı**	
		Perindopril	**İndapamid**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Rinit	Çok seyrek	-
Endokrin hastalıkları	Uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu (UADHS)	Seyrek	-
Kan ve lenfatik sistem hastalıkları	Eozinofili	Yaygın olmayan*	-
	Agranülositoz (bkz. Bölüm 4.4)	Çok seyrek	Çok seyrek
	Aplastik anemi	-	Çok seyrek
	Pansitopeni	Çok seyrek	-
	Lökopeni	Çok seyrek	Çok seyrek
	Nötropeni (bkz. Bölüm 4.4)	Çok seyrek	-
	Hemolitik anemi	Çok seyrek	Çok seyrek
	Trombositopeni (bkz. Bölüm 4.4)	Çok seyrek	Çok seyrek
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Hipersensitivite (alerjiye ve astmaya yatkınlığı olan kişilerde başlıca dermatolojik reaksiyonlar)	-	Yaygın
Metabolizma ve beslenme	Hipokalemi	-	Yaygın
	Hipoglisemi (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5)	Yaygın olmayan*	-
	Tedavi kesildiğinde geriye dönüşlü hiperkalemi (bkz. Bölüm 4.4)	Yaygın olmayan*	-

hastalıkları	Hiponatremi (bkz. Bölüm 4.4)	Yaygın olmayan*	Yaygın olmayan*
	Hipokloremi	-	Seyrek
	Hipomagnezemi	-	Seyrek
	Hiperkalsemi	-	Çok seyrek
Psikiyatrik hastalıklar	Duygudurum dalgalanmaları	Yaygın olmayan	-
	Depresyon	Yaygın olmayan*	-
	Uyku bozuklukları	Yaygın olmayan	-
	Konfüzyon	Çok seyrek	-
Sinir sistemi ile ilgili hastalıklar	Baş dönmesi	Yaygın	-
	Baş ağrısı	Yaygın	Seyrek
	Parestezi	Yaygın	Seyrek
	Disguzi	Yaygın	-
	Somnolans	Yaygın olmayan*	-
	Senkop	Yaygın olmayan*	Bilinmiyor
	Yüksek risk grubu hastalarda olası aşırı hipotansiyona sekonder olarak inme (bkz. Bölüm 4.4	Çok seyrek	-
	Karaciğer yetmezliğine bağlı hepatik ensefalopati başlangıcı olasılığı (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4)	-	Bilinmiyor
Göz hastalıkları	Görme bozuklukları	Yaygın	Bilinmiyor
	Miyopi (bkz. Bölüm 4.4)	-	Bilinmiyor
	Akut açı kapanması glokomu	-	Bilinmiyor
	Koroid efüzyonu	-	Bilinmiyor
	Bulanık görme	-	Bilinmiyor
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Vertigo	Yaygın	Seyrek
	Tinnitus	Yaygın	-
Kardiyak hastalıklar	Palpitasyonlar	Yaygın olmayan*	-
	Taşikardi	Yaygın olmayan*	-
	Angina pektoris (bkz. Bölüm 4.4)	Çok seyrek	-
	Aritmi (bradikardi, ventriküler taşikardi, atriyal fibrilasyon dahil)	Çok seyrek	Çok seyrek
	Yüksek risk grubu hastalarda olası aşırı hipotansiyona sekonder olarak	Çok seyrek	-

	miyokard infarktüsü (bkz. Bölüm 4.4).		
	Torsade de pointes (potansiyel olarak ölümcül) (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5)	-	Bilinmiyor
Vasküler hastalıklar	Hipotansiyon (ve hipotansiyona bağlı etkiler) (bkz. Bölüm 4.4)	Yaygın	Çok seyrek
	Vaskülit	Yaygın olmayan*	-
	Yüzde kızarma	Seyrek*	-
	Raynaud fenomeni	Bilinmiyor	-
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Öksürük (bkz. Bölüm 4.4)	Yaygın	-
	Dispne	Yaygın	-
	Bronkospazm	Yaygın olmayan	-
	Eozinofilik pnömoni	Çok seyrek	-
Gastro-intestinal hastalıklar	Abdominal ağrı	Yaygın	-
	Kabızlık	Yaygın	Seyrek
	Diyare	Yaygın	-
	Dispepsi	Yaygın	-
	Bulantı	Yaygın	Seyrek
	Kusma	Yaygın	Yaygın olmayan
	Ağız kuruluğu	Yaygın olmayan	Seyrek
	Pankreatit	Çok seyrek	Çok seyrek
Hepato-bilier hastalıklar	Hepatit (bkz. Bölüm 4.4)	Çok seyrek	Bilinmiyor
	Anormal karaciğer fonksiyonu	-	Çok seyrek
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Kaşıntı	Yaygın	-
	Döküntü	Yaygın	-
	Makülopapüler döküntü	-	Yaygın
	Ürtiker (bkz. Bölüm 4.4)	Yaygın olmayan	Çok seyrek
	Anjiyoödem (bkz. Bölüm 4.4)	Yaygın olmayan	Çok seyrek
	Purpura	-	Yaygın olmayan
	Hiperhidroz	Yaygın olmayan	-
	Fotosensitivite reaksiyonları	Yaygın olmayan*	Bilinmiyor
	Pemfigoid	Yaygın olmayan*	-
	Psöriyazisin kötüleşmesi	Seyrek*	-
	Eritema multiforme	Çok seyrek	-
	Toksik epidermal nekroliz	-	Çok seyrek

	Stevens Johnson sendromu	-	Çok seyrek
Kas, iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Kas spazmları	Yaygın	Bilinmiyor
	Önceden var olan akut yaygın lupus eritematözün olası kötüleşmesi	-	Bilinmiyor
	Artralji	Yaygın olmayan*	-
	Miyalji	Yaygın olmayan*	Bilinmiyor
	Kas güçsüzlüğü	-	Bilinmiyor
	Rabdomiyoliz	-	Bilinmiyor
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Böbrek yetmezliği	Yaygın olmayan	Çok seyrek
	Anüri/oligüri	Seyrek*	-
	Akut böbrek yetmezliği	Seyrek*	-
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Erektil disfonksiyon	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Genel ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Asteni	Yaygın	-
	Göğüs ağrısı	Yaygın olmayan*	-
	Keyifsizlik	Yaygın olmayan*	-
	Periferik ödem	Yaygın olmayan*	-
	Ateş	Yaygın olmayan*	-
	Yorgunluk	-	Seyrek
Araştırmalar	Plazma üresinde artış	Yaygın olmayan*	-
	Plazma kreatininde artış	Yaygın olmayan*	-
	Serum bilirubinde artış	Seyrek	-
	Karaciğer enzimlerinde artış	Seyrek	Bilinmiyor
	Hemoglobin azalması ve hematokrit azalması (bkz. Bölüm 4.4)	Çok seyrek	-
	Kanda glukoz düzeyinde artış	-	Bilinmiyor
	Kanda ürik asit düzeyinde artış	-	Bilinmiyor
	Elektrokardiyogramda QT uzaması (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5)	-	Bilinmiyor
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar	Düşme	Yaygın olmayan*	-

* Sıklıklar klinik çalışmalardaki spontan advers reaksiyon bildirimlerinden hesaplanmıştır

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı:
1,5 mg ve 2,5 mg indapamidi karşılaştıran faz II ve III çalışmaları sırasında, plazma potasyum analizi, indapamidin doza bağlı bir etkisini göstermiştir:
- İndapamid 1,5 mg: 4 ila 6 haftalık tedaviden sonra plazma potasyumu hastaların %10'unda <3,4 mmol/l ve hastaların %4'ünde < 3,2 mmol/l görülmüştür. 12 haftalık tedavi sonrasında plazma potasyumundaki ortalama düşüş 0,23 mmol/l olmuştur.

- İndapamid 2,5 mg: 4 ila 6 haftalık tedaviden sonra plazma potasyumu hastaların %25'inde <3,4 mmol/l ve hastaların %10'unda <3,2 mmol/l görülmüştür. 12 haftalık tedavi sonrasında plazma potasyumundaki ortalama düşüş 0,41 mmol/l olmuştur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
Semptomlar
Doz aşımı durumunda görülmesi en muhtemel yan etki hipotansiyondur. Beraberinde bulantı, kusma, kramplar, halsizlik, uykuya eğilim, konfüzyon, anüriye kadar ilerleyebilen oligüri (hipovolemiye bağlı) olabilir. Su ve elektrolit dengesizliği (düşük sodyum düzeyleri, düşük potasyum düzeyleri) oluşabilir.

Tedavi
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 İV izotonik salin infüzyonu veya diğer hacim genişletici tedaviler uygulanabilir.
Perindoprilin aktif formu olan perindoprilat diyaliz edilebilir (bakınız Bölüm 5.2, Farmakokinetik özellikler).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Perindopril ve Diüretikler
ATC kodu: C09BA04

RATEN PLUS, bir anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü olan, perindopril arjinin tuzu ile bir klorosülfamoil 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.

Etki mekanizmaları:
RATEN PLUS ile ilişkili:
RATEN PLUS her iki bileşenin antihipertansif etkileri ile aditif sinerjik etki oluşturur.

Perindopril ile ilişkili:
Perindopril, bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörüdür (ADE inhibitörü). Bu enzim, anjiyotensin I'in, vazokonstriktör bir madde olan anjiyotensin II'ye dönüşmesini sağlar; ek olarak, bu enzim 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: preload'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,
- kardiyak "output"ta bir artış ve kalp indekste düzelme,
- kastaki bölgesel kan akımında bir artış.

Egzersiz testlerinde de düzelme görülmüştür.

İndapamid ile ilişkili:
İndapamid farmakolojik olarak tiazid grubu diüretikler ile ilişkili, indol çekirdeği içeren bir sülfonamid türevidir. İndapamid, kortikal dilüsyon segmentinde sodyumun rezorpsiyonunu inhibe eder. Doza bağımlı bir şekilde idrarla sodyum ve klor atılımını, daha az olarak da potasyum ve magnezyum atılımını ve dolayısı ile de üre çıkışını artırır ve antihipertansif etki gösterir.

Farmakodinamik etkiler:
RATEN PLUS ile ilişkili:
RATEN 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, taşifilaksi ortaya çıkmaksızın bir ay içinde gerçekleşir; tedavinin kesilmesinin herhangi bir etkisi yoktur. Klinik çalışmalar sırasında, perindopril ve İndapamid'in birlikte uygulanması, her iki ürünün tek başına uygulanmasına kıyasla sinerjik antihipertansif etkiler oluşturmuştur.

Çok merkezli, randomize, çift kör aktif kontrollü PICXEL çalışmasında ekokardiyografi ile perindopril/indapamid kombinasyonuna karşılık enalapril monoterapisinin sol ventrikül hipertrofisi (LVH) üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir.

PICXEL çalışmasında LVH'lı (sol ventriküler kütle indeksi (LVMI) erkeklerde > 120 g/m2, kadınlarda > 100 g/m2 olarak tanımlanmış) hipertansif hastalar bir yıllık tedavi süresince günde bir kez 2 mg perindopril tert-bütilamin (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-bütilamin (10 mg perindopril arjinine karşılık)/indapamid 2.5 mg veya 40 mg enalaprile kadar yükseltilebilir. Deneklerden yalnız %34'ü 2 mg perindopril tert-bütilamin (2,5 mg perindopril arjinine karşılık)/0,625 mg indapamid ile tedaviye devam etmiştir (%20 enalapril 10 mg)

Tedavi sonunda LVMI, tüm randozmize 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 GA (-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 GA (-7,9, 3,7), p<0.0001) ve diyastolik kan basıncı için -2,3 mmHg (%95 GA (-3,6,-0,9), p=0,0004).

Perindopril ile ilişkili:
Perindopril, hafif, orta ya da ileri, tüm derecelerdeki hipertansiyonda etkilidir. Ayakta veya yatar pozisyonda sistolik ve diastolik arteryel basınçta bir azalma gözlenmiştir.
Tek bir dozdan sonra antihipertansif etki, 4 ve 6. saatler arasında maksimumdur ve 24 saat boyunca devam eder.
24. saatte de anjiyotensin dönüştürücü enzim üzerinde yüksek düzeyde yaklaşık %80 rezidüel baskılama mevcuttur (yaklaşık %80).
Yanıt veren olgularda, kan basıncında bir ay içinde normale döner ve taşifilaksi ortaya çıkmaksızın devam eder.
Tedavinin kesilmesinin herhangi bir rebound etkisi yoktur.
Perindopril vazodilatör özelliklere sahiptir ve ana arter gövdelerinin elastisitesini korur, direnç arterlerindeki yapısal değişiklikleri düzeltir ve sol ventrikül hipertrofisini azaltır.
Gerekirse tiazid grubu bir diüretik ilavesi aditif sinerji yaratır.
ADE inhibitörlerinin tiazid grubu ile kombinasyonu sadece diüretiklerle oluşan hipokalemi riskini azaltır.

İndapamid ile ilişkili:
Monoterapi olarak uygulanan indapamid 24 saat süren antihipertansif etkiye sahiptir. Bu etki, diüretik etkisinin çok az olduğu dozlarda ortaya çıkar.
Antihipertansif etki, arter kompliyansındaki artış ve total ve arterioler periferik dirençteki azalma ile orantılıdır.
İndapamid, sol ventrikül hipertrofisini geriletir.
Tiazid diüretiklerin ve ilişkili maddelerin tepe dozuna erişildiğinde, antihipertansif etki bir platoya ulaşır, buna karşın istenmeyen etkiler artmaya devam eder. Eğer tedavi etkisiz ise, dozlar artırılmamalıdır.
Bunun yanı sıra gösterilmiştir ki, İndapamid'in hipertansif hastalarda kısa, orta ve uzun dönemde:
– lipid metabolizması üzerinde (trigliseridler, kolesterol, HDL-kolesterol ve LDLkolesterol) hiçbir etkisi yoktur,
– diyabetik hipertansif hastalarda bile karbonhidrat metabolizması üzerinde hiçbir etkisi yoktur.

Renin anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajına dair klinik çalışma verileri:
İki büyük randomize kontrollü 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-inhibitorünün bir anjiyotensin II reseptör blokeriyle kombine kullanımı 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 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 blokerleri için de anlamlıdır.

Bu nedenle ADE-inhibitorleri ve anjiyotensin 11 reseptör blokerleri diyabetik nefropatisi 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 II reseptorü 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.

Pediyatrik kullanımı
RATEN PLUS'ın çocuklarda kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır.

5.2. Farmakokinetik özellikler
Genel özellikler

RATEN PLUS ile ilişkili:
Perindopril ve indapamidin birlikte uygulanması, ayrı ayrı uygulanmaları durumundaki farmakokinetik özelliklerini değiştirmez.

Perindopril ile ilişkili:

Emilim:
Perindopril oral yoldan hızla emilir. Pik konsantrasyonuna 1 saat içinde ulaşılır. Perindoprilin plazma yarı ömrü 1 saate eşittir.
Gıda alımı perindoprilata dönüşümü, dolayısıyla da biyoyararlanımı azalttığı için, perindopril oral yoldan tek doz olarak sabahları yemekten önce alınmalıdır.

Dağılım:
Bağlı olmayan perindoprilatın dağılım hacmi yaklaşık 0.2 l/kg'dır. Perindoprilatın plazma proteinlerine, özellikle ADE'lere bağlanma oranı %20'dir, ancak konsantrasyona bağımlıdır.

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

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

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

Hastalardaki karakteristik özellikler:
Geriyatrik popülasyon:
Böbrek ve kalp yetmezliği olan hastalarda ve yaşlılarda perindoprilatın eliminasyonu azalmaktadır.

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

Diyaliz:
Perindoprilatın diyalizle klirensi 70 ml/dakikadır.

Sirozlu hastalar:
Sirozlu hastalarda perindopril kinetiği değişmiştir: ana maddenin karaciğer klirensi yarı yarıya azalır. Bununla beraber, oluşan perindoprilat miktarı azalmaz, bu nedenle doz ayarlaması gerekli değildir. (Bkz. bölüm 4.2 ve 4.4)

İndapamid ile ilişkili:

Emilim:
İndapamid sindirim sisteminden hızla ve tamamen emilir. Doruk plazma düzeyine insanlarda, ürünün oral uygulanmasından yaklaşık bir saat sonra ulaşılır.

Dağılım:
Plazma proteinlerine bağlanma oranı % 79'dur.

Biyotransformasyon:
Atılım, inaktif metabolitler halinde temel olarak idrar (%70) ve dışkı yolu ile (%22) gerçekleşmektedir.

Eliminasyon:
Eliminasyon yarılanma ömrü 14 ila 24 saat arasındadır (ortalama 18 saat). Tekrarlanan dozlar birikime yol açmaz.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Veri mevcut değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler:
Böbrek yetmezliği olan hastalar:
Böbrek yetmezliği olan hastalarda indapamid farmakokinetiği değişmez.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
RATEN PLUS'ın toksisitesi, bileşkenlerinden 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 preklinik çalışmalarda genotoksik, karsinojenik veya teratojenik sonuçlar elde edilmemiştir. Üreme toksisitesi çalışmalarında embriyotoksisite veya teratojenisite belirtisi görülmemiş ve fertilite gelişmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Laktoz (susuz)
Mikrokristalin selüloz
Kolloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler
Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü
24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.
Nemden korumak için kutuyu sıkıca kapalı tutunuz.

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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı **: ASET İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.**
Adresi : 34460 İstinye - İstanbul
Tel : (212) 362 18 00
Faks : (212) 362 17 38

8. RUHSAT NUMARASI
228/89

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.12.2010
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ