KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PERİLOPİN PLUS 8 mg/2,5 mg/10 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

– Perindopril *tert*-butilamin : 8,14 mg (6,79 mg perindoprile karşılık gelen),
– İndapamid : 2,5 mg
– Amlodipin besilat : 13,87 mg (10 mg amlodipine karşılık gelen).

Yardımcı maddeler:

Kroskarmelloz sodyum (E468) : 9 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Beyaz, oval, bikonveks, bir tarafı düz, bir tarafı "5" baskılı film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

PERİLOPİN PLUS, daha önce aynı dozlarda perindopril/indapamid sabit doz kombinasyonu ve amlodipin ile kontrol altına alınabilen hastalarda esansiyel hipertansiyonun tedavisinde ikame tedavisi olarak kullanılmaktadır (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Günde tek doz, bir adet PERİLOPİN PLUS film kaplı tablettir.

Sabit doz kombinasyonu başlangıç tedavisi için uygun değildir.

Pozoloji değişikliği gerektiğinde, titrasyon bireysel bileşenlerle yapılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

Uygulama şekli:

Tercihen sabahları aç karnına olmak üzere oral olarak kullanılır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi <30 mL/dak) kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Orta derece böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi 30-60 mL/dak) PERİLOPİN PLUS

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1URG83ak1UZW56YnUyRG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

8 mg/2,5 mg/5 mg ve 8 mg/2,5 mg/10 mg dozları kontrendikedir. Tedaviye serbest kombinasyonun yeterli dozları ile başlanması önerilir.
Normal tıbbi kontrol olarak kreatinin ve potasyumun sık takip edilmesi gerekir.
Böbrek yetmezliği (GFR < 60 mL/dak/1,73 m^2) olan hastalarda perindoprilin aliskiren ile birlikte kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Karaciğer yetmezliği:
Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda PERİLOPİN PLUS kontrendikedir. Hafif ila orta derece karaciğer yetmezliği olan hastalarda PERİLOPİN PLUS dikkatli bir biçimde uygulanmalıdır zira bu hastalar için amlodipin dozaj önerileri belirtilmemiştir (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:
PERİLOPİN PLUS'ın çocuklar ve adolesanlar üzerinde etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir. Veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:
Perindoprilatın eliminasyonu yaşlı hastalarda azalmaktadır (Bkz. Bölüm 5.2).
Yaşlı hastalar renal fonksiyon durumuna göre PERİLOPİN PLUS ile tedavi edilebilir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddelere, diğer sülfonamidlere, dihidropiridin türevlerine, herhangi bir diğer ADE inhibitörüne veya 6.1'de listelenmiş olan yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılık
- Diyaliz hastaları
- Tedavi edilmemiş dekompanse kalp yetmezliği olan hastalar
- Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi <30 mL/dak),
- Orta düzeyde böbrek yetmezliği olan hastalarda (60 mL/dakikanın altında kreatinin klirensi) 8 mg/2,5 mg perindopril/indapamid kombinasyonu (yani PERİLOPİN PLUS 8 mg/2,5 mg/5 mg ve 8 mg/2,5 mg/10 mg dozları)
- Önceden ADE inhibitör tedavisi ile ilişkili görülen anjiyoödem (Quincke ödemi) öyküsü (Bkz. Bölüm 4.4)
- Kalıtsal veya idiopatik anjiyoödem
- Gebelik (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6)
- Karaciğer ensefalopatisi
- Şiddetli karaciğer yetmezliği
- Hipokalemi
- Şiddetli hipotansiyon
- Kardiyojenik şok dahil olmak üzere şok
- Sol ventrikül çıkış yolunda obstrüksiyon (örn. ileri derece aort stenozu)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1URG83ak1UZW56YnUyRG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

- Akut miyokart enfarktüsü sonrası hemodinamik olarak stabil olmayan kalp yetmezliği
- PERİLOPİN PLUS'ın aliskiren içeren ilaçlarla birlikte kullanımı, diabetes mellitus veya 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/valsartanın son dozunun üzerinden 36 saat geçmeden PERLOPİN PLUS başlatılmamalıdır (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

Aşağıda her bir bileşen için listelenen tüm uyarılar, PERİLOPİN PLUS sabit kombinasyonu için de geçerlidir.

Özel uyarılar:

Lityum:

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

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 ve potasyum içeren tuz ikameleri:

Potasyum tutucu ilaçlar, potasyum takviyeleri veya potasyum içeren tuz ikameleri ile birlikte kullanımı genellikle tavsiye edilmez (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 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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1URG83ak1UZW56YnUyRG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

cevap alınamamıştır. Bu tür hastalarda perindopril kullanıldığı takdirde periyodik beyaz kan hücre sayımı yapılması tavsiye edilmektedir ve hastalara, herhangi bir enfeksiyon bulgusu olduğunda (örn. boğaz ağrısı, ateş) hemen bildirmeleri gerektiği anlatılmalıdır (Bkz. Bölüm 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.

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

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

Anjiyoödem larinks ödemi ile birlikte ise öldürücü olabilir. Dil, glottis veya larinks etkilenmişse bu durum havayollarında tıkanmaya neden olabilir. Bu durumda derhal 1/1000'lik subkutanöz adrenalin solüsyonu enjeksiyonu (0,3 - 0,5 mL) yapılmalı ve hastanın havayolları açılarak diğer uygun tedaviler başlatılmalıdır.

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

Önceden ADE inhibitör tedavisi ile ilişkili olmayan anjiyoödem öyküsü bulunan hastalarda, ADE inhibitörü tedavisi ile anjiyoödem oluşma riski yüksektir (Bkz. Bölüm 4.3).

ADE inhibitörü kullanan hastalarda nadiren intestinal anjiyoödem bildirilmiştir. Bu hastalarda karınağrısı (kusma veya bulantı ile birlikte veya olmaksızın) görülmüştür; bazı vakalarda öncesinde fasiyal anjiyoödem görülmemiş ve C-1 esteraz seviyeleri normal seyretmiştir. Anjiyoödem teşhisi abdominal CT tarama, veya ultrason veya cerrahi müdahale sırasında 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 geçenekadar sakubitril/valsartan tedavisine başlanılmamalıdır. Eğer sakubitril/valsartan tedavisi

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1URG83ak1UZW56YnUyRG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 anafilaktoid reaksiyonlar:

Hymenoptera (arı, eşekarısı) venom desensitizasyon tedavisi uygulanan hastalarda ADE inhibitörleri ile tedavi sırasında zaman zaman hayatı tehlikeye sokabilecek anaflaktoid reaksiyonlar gözlemlenmiştir. Desensitizasyon uygulanan alerji hastalarında ADE inhibitörü çok dikkatli kullanılmalı 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 ile düşük yoğunlukta lipoprotein (LDL) aferezi sırasında ADE inhibitörü alan hastalarda nadiren hayatı tehlikeye sokabilecek anaflaktoid reaksiyonlar gözlemlenmiştir. Her aferez öncesinde, ADE inhibitörü tedavisine geçici bir süre ara vermek, bu reaksiyonların meydana gelmesini engellemiştir.

Hemodiyaliz hastaları:

Yüksek geçirgenlikte membran (örn. AN 69®) ile diyaliz sırasında ADE inhibitörü alan hastalarda anaflaktoid 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).

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1URG83ak1UZW56YnUyRG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Hepatik ensefalopati:

Karaciğer fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda tiazid diüretikler ve tiazid benzeri diüretiklerözellikle elektrolit dengesizliği durumunda 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.

Kullanım tedbirleri:

Renal fonksiyon:

- Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi < 30 mL/dak) kontrendikedir.
  Orta derece böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi <60 mL/dak) 10 mg/2,5 mg perindopril/indapamid içeren PERİLOPİN PLUS dozlarıyla (yani PERİLOPİN PLUS 8 mg/2,5 mg/5 mg ve 8 mg/2,5 mg/10 mg) tedavi kontrendikedir.

- Önceden belirgin böbrek lezyonu bulunmamasına rağmen, renal kan testleri 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 takip, tedavinin 2. haftasından sonra ve takibinde terapötik stabilite dönemi boyunca her iki ayda bir, potasyum ve kreatinin seviyelerinin sık kontrolünü içerecektir. Böbrek yetmezliği daha çok, şiddetli kalp yetmezliği veya böbrek arter stenozu dahil olmak üzere altta yatan bir renal yetmezliği olan hastalarda gözlemlenmektedir.

  İki taraflı böbrek arter stenozu veya tek taraflı çalışan böbrek vakalarında genellikle ilaç tavsiye edilmemektedir.

- Arteryal hipotansiyon riski ve/veya böbrek yetmezliği (kalp yetmezliği, su ve tuz kaybı durumlarında v.s.): Özellikle başlangıçtaki kan basıncı düşük olan hastalarda, renal arter stenozu, konjestif kalp yetmezliği veya ödemli ve asitli sirozda, belirgin su-tuz kaybı durumlarında (tuz kısıtlayıcı katı rejim veya uzamış diüretik tedavisi) renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminde perindopril kullanımına bağlı olarak belirgin uyarılma gözlenmiştir.
  Bu nedenle, bu sistemin bir ADE inhibitörü ile baskılanması, özellikle ilk uygulama sırasında kan basıncında ani bir düşüşe yol açabilir ve/veya nadiren akut böbrek yetmezliği düzeyinde kreatinin artışına yol açabilir.

  Bu nedenle, bu tür hastalarda tedaviye daha düşük doz ile başlanılmalı ve yavaş yavaş arttırılmalıdır. İskemik kalp veya serobrovasküler hastalığı olan hastalarda kan basıncındaki aşırı düşüş miyokart infarktüsü veya serebrovasküler olay ile sonuçlanabilir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1URG83ak1UZW56YnUyRG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

- Tiazid diüretikler ve tiazidle ilişkili diüretikler, sadece böbrek fonksiyonları normalse veya yalnızca hafifçe bozulmuşsa tam etkilidirler (erişkin biri için kreatinin düzeyleri < yaklaşık 25 mg/L, yani <220 mikromol/L). Yaşlı hastalarda, plazma kreatinin değerleri hastanın yaş, ağırlık ve cinsiyetine göre ayarlanmalıdır.

- Tedavinin başlangıcında, diüretik tarafından yaratılan su ve tuz kaybından kaynaklanan hipovolemi, glomerül filtrasyonunda azalmaya yol açar. Bu da kan üre ve kreatinin düzeylerinde artışa yol açabilir. Bu fonksiyonel böbrek yetmezliği geçicidir ve böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda herhangi bir önemi yoktur. Bununla beraber, önceden var olan böbrek yetmezliğini kötüleştirebilir.

- Amlodipin renal yetmezlik hastalarında normal dozlarda kullanılabilir. Amlodipin plazma konsantrasyonlarındaki değişiklikler, böbrek yetmezliğinin derecesi ile korelasyon göstermez.

- PERİLOPİN PLUS kombinasyonunun etkisi renal disfonksiyon durumunda test edilmemiştir. Böbrek yetmezliğinde PERİLOPİN PLUS dozları her bileşenin ayrı dozunu referans almalıdır.

Hipotansiyon ve su ve sodyum kaybı:
- Daha önceden sodyum kaybı (özellikle de böbrek arter stenozu) olan hastalarda ani hipotansiyon riski bulunmaktadır. Bu nedenle araya girebilecek ishal ve kusma nöbetleri ile meydana gelebilecek su ve elektrolit kaybının klinik belirtileri sistematik olarak araştırılmalıdır. Bu tür hastalarda plazma elektrolit düzeyleri düzenli olarak izlenmelidir.
  Eğer belirgin hipotansiyon gerçekleşirse, intravenöz infüzyonla izotonik salin verilmesi gerekebilir. Geçici hipotansiyon tedavinin devamı açısından bir kontrendikasyon oluşturmaz. Tatmin edici düzeyde kan hacmi ve kan basıncı sağlandıktan sonra, tedaviye tekrar ya daha azaltılmış bir dozla ya da bileşenlerinin yalnızca biri ile başlanabilir.

- Sodyum azalması başlangıçta 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 seviyeleri:
- İndapamid ile perindopril ve amlodipin kombinasyonu, özellikle de diyabet hastalarında veya böbrek yetmezliği hastalarında hipokaleminin başlamasını engellememektedir. Herhangi bir antihipertansif ajanın bir diüretikle kombinasyonunda olduğu gibi, plazma potasyum seviyeleri düzenli bir şekilde takip edilmelidir.

- Perindoprilin de dahil olduğu ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda serum potasyum düzeyinde artış görülmüştür. ADE inhibitörleri aldosteron salınımını inhibe ettiği için hiperkalemiye neden olabilir. Böbrek fonksiyonu normal olan hastalardaki etki genellikle anlamlı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1URG83ak1UZW56YnUyRG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

değildir. Böbrek yetmezliği, kötüleşen böbrek fonksiyonları, yaş (>70 yaş), diabetes mellitus, eklenen olaylar, özellikle dehidratasyon, akut kardiyak dekompansasyon, metabolik asidoz ve potasyum tutucu diüretikler (örn. spironolakton, eplerenon, triamteren veya amilorid), potasyum takviyeleri veya potasyum içeren tuzların birlikte kullanımı veya serum potasyum düzeyini arttıran ilaçlar (örn. Heparin, trimetoprim/sülfametoksazol olarak da bilinen kotrimoksazol) kullanımı ve özellikle aldosteron antagonistleri veya anjiyotensin-reseptör blokerleri kullanımı hiperkalemi gelişmesi için risk faktörleridir. Böbrek fonksiyonları bozulmuş hastaların potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviyeleri veya potasyum içeren tuz ikameleri kullanması sonucu serum potasyum seviyesinde artış görülebilir. Hiperkalemi ciddi, bazen ölümcül aritmiye yol açabilir. ADE inhibitörleri alan hastalarda potasyum tutucu diüretikler ve anjiyotensin reseptör blokerleri dikkatli kullanılmalı ve serum potasyum ve böbrek fonksiyonu izlenmelidir. Eğer perindopril ile yukarıda sayılan ilaçların birlikte kullanımı gerekli görülmüşse, dikkatli kullanılmalı ve serum potasyum seviyesi sık olarak izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

- Tiazid diüretikler ve tiazidle ilişkili 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 ritim bozuklukları riskini arttırır.

- Uzun QT aralığı ile başvuran hastalar da, kaynağı ister konjenital, ister iyatrojenik olsun, risk altındadırlar. Hipokalemi, bradikardide olduğu gibi, ileri derece ritim 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 seviyeleri:

Tiazid diüretikler ve tiazidle ilişkili 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 (Bkz. Bölüm 4.8).

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).

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1URG83ak1UZW56YnUyRG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 PERİLOPİN 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.

Öksürük:

ADE inhibitör kullanımı ile kuru bir öksürüğün ortaya çıkabildiği bildirilmiştir. Bu, ilaç 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.

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.

Hipertansif kriz:

Hipertansif krizdeki güvenlilik ve etkililiği bilinmemektedir.

Kalp yetmezliği/ciddi kalp yetmezliği:

Kalp yetmezliği olan hastalar çok dikkatli tedavi edilmelidir.

Şiddetli NYHA III ve IV kalp yetmezliği olan hastalar üzerinde yapılan uzun dönem plasebo kontrollü amlodipin çalışmasında, amlodipin grubunda pulmoner ödem insidansı plaseboya kıyasla daha yüksektir. Amlodipin gibi kalsiyum kanal blokörleri, kardiyovasküler olay riskini ve mortaliteyi arttırabileceğinden dolayı, konjestif kalp yetmezliği hastalarında dikkatli bir biçimde kullanılmalıdır. Şiddetli kalp yetmezliği olan hastalarda (sınıf IV) tedavi tıbbi gözlem altında ve düşük doz ile başlatılmalıdır. Koroner yetmezliği olan hipertansif hastalarda beta blokör ile tedavi kesilmemelidir: ADE inhibitörü beta blokör tedavisine eklenmelidir.

Aort ve mitral kapak stenozu / hipertrofik kardiyomiyopati:

Sol ventrikül çıkışında obstrüksiyon bulunan hastalarda ADE inhibitörleri dikkatli kullanılmalıdır.

Diyabet hastaları:

İnsüline bağımlı diabetes mellitusu olan hastalarda (artmış potasyum düzeylerine kendiliğinden eğilim), tedavi yakın tıbbi gözlem altında ve daha düşük bir dozla başlatılmalıdır.
Daha önce oral antidiyabetikler veya insülin tedavisi gören diyabetik hastaların glisemi düzeyleri ADE inhibitörü ile tedavinin ilk ayında yakından takip edilmelidir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1URG83ak1UZW56YnUyRG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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

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

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

Karaciğer yetmezliği:
Nadir olarak ADE inhibitörleri kolestatik sarılık ile başlayan, süratle fulminan 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).

Karaciğer fonksiyonları bozulmuş hastalarda amlodipinin yarı-ömrü uzamaktadır ve EAA (eğrinin altındaki alan) değerleri daha yüksektir. Bu hastalarda dozaj önerileri tespit edilememiştir. Dolayısıyla dozaj aralığının en düşük dozuyla başlanmalıdır ve tedavinin başlangıcında ve doz artırımı sırasında dikkatli bir biçimde kullanılmalıdır. Karaciğer yetmezliği şiddetli olan hastalarda, doz titrasyonu yavaş olmalı ve dikkatli bir şekilde takip edilmelidir.

Hepatik disfonksiyon durumunda PERİLOPİN PLUS kombinasyonunun etkisi test edilmemiştir. Kombinasyondaki her bileşenin etkisi göz önüne alınarak, karaciğer yetmezliği şiddetli olan hastalarda PERİLOPİN PLUS kontrendikedir. Hafif ila orta dereceli karaciğer yetmezliği olanlarda dikkatli olunmalıdır.

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

Yaşlı hastalar:
Tedaviye başlanmadan önce böbrek fonksiyonları ve potasyum düzeyleri incelenmelidir. Başlangıç dozu, özellikle su-tuz kaybı olan hastalarda, kan basıncında ortaya çıkabilecek ani düşüşü önlemek için, kan basıncındaki yanıta göre ayarlanmalıdır.
Yaşlı hastalarda amlodipin dozu dikkatli şekilde arttırılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1URG83ak1UZW56YnUyRG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Koroid efüzyonu, akut miyopi ve sekonder açı kapanması glokomu:
Sülfonamid veya sülfonamid türevi ilaçlar, görme alanı defekti, geçici miyopi ve akut açı kapanması glokomu ile birlikte koroid efüzyonu ile sonuçlanan idyosenkratik bir reaksiyona neden olabilir. Semptomlar, akut başlangıçlı görme keskinliğinde azalma veya oküler ağrıyı içerir ve tipik olarak ilaca başlanmasından saatler ila haftalar sonra ortaya çıkar. Tedavi edilmeyen akut açı kapanması glokomu kalıcı görme kaybına neden olabilir. Birincil tedavi, ilaç alımını mümkün olduğunca hızlı bir şekilde kesmektir. Göz içi basıncı kontrolsüz kalırsa, acil tıbbi veya cerrahi tedavilerin düşünülmesi gerekebilir. Akut açı kapanması glokomu gelişimi için risk faktörleri sülfonamid veya penisilin alerjisi öyküsünü içerebilir.

Sporcularda:
Sporcular, bu ürünün doping testlerinde pozitif reaksiyona neden olabilecek bir etkin madde içerdiğine dikkat etmelidir.

PERİLOPİN PLUS her bir film kaplı tablette 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içerir, yani aslında "sodyum içermez".

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). Perindopril tedavisinin son dozunun alınmasından 36 saat geçene kadar sakubtril/valsartan tedavisi başlatılmamalıdır. Perindopril tedavisi, sakubitril/valsartanın 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 neden olan ilaçlar:
Serum potasyumu genellikle normal sınırlar içinde kalsa da, PERİLOPİN PLUS ile tedavi edilen bazı hastalarda hiperkalemi meydana gelebilir. Bazı ilaçlar veya terapötik sınıflar hiperkalemi oluşma riskini artırır: aliskiren, potasyum tuzları, potasyum tutucu diüretikler (örn. spironolakton, triamteren veya amilorid), ADE inhibitörleri, anjiyotensin-II reseptör antagonistleri, steroid yapıda olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), heparinler, siklosporin ve takrolimus gibi immünosupresan ajanlar, trimetoprimin amilorid gibi potasyum tutucu bir diüretik olarak etki ettiği bilindiği için trimetropim

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1URG83ak1UZW56YnUyRG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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

Kontrendike kombinasyonlar (Bkz. Bölüm 4.3):
Aliskiren ile kullanım:
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.

Önerilmeyen kombinasyonlar:

Bileşen	**Aşağıdaki ürünle bilinen etkileşimi**	**Diğer tıbbi ürün ile etkileşimi**
Perindopril/ İndapamid	Lityum	ADE inhibitörü ile lityumun birlikte kullanımı sırasında serum lityum konsantrasyonlarında ve toksisitede geri dönüşümlü artışlar bildirilmiştir. Perindopril ve indapamid kombinasyonunun lityum ile birlikte kullanılması tavsiye edilmez, ancak kombinasyon kullanımı kaçınılmaz ise, serum lityum düzeylerinin yakından takibi gereklidir (Bkz. Bölüm 4.4).
Perindopril	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-reseptör blokör ile birlikte kullanım	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).

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1URG83ak1UZW56YnUyRG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

	Estramustin	Anjiyonörotik ödem (anjiyoödem) gibi advers etkilerin riskinde artış.
	Potasyum tutucu ilaçlar (örn. triamteren, amilorid), potasyum (tuzları)	Potasyum tutucu diüretikler 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. Spironolaktonun kalp yetmezliğinde kullanımı için "Kullanım sırasında özel dikkat gerektiren kombinasyonlar" kısmına bakınız.
Amlodipin	Dantrolen (infüzyon)	Hayvanlarda verapamil ve intravenöz dantrolen kullanımı sonrasında hiperkalemi ile ilişkili ölümcül ventriküler fibrilasyon ve kardiyovasküler kollaps gözlenmiştir. Hiperkalemi riskinden ötürü, malign hipertermi yatkınlığı olanlarda ve malign hipertermi tedavisi sırasında amlodipin gibi kalsiyum kanal blokörleriyle birlikte uygulamadan kaçınılması önerilmektedir.
	Greyfurt veya greyfurt suyu	Bazı hastalarda biyoyararlanım artışına bağlı olarak kan basıncı düşürme etkisinde artışa neden olabilir.

Kullanım sırasında özel dikkat gerektiren kombinasyonlar:

Bileşen	**Aşağıdaki ürünle bilinen etkileşimi**	**Diğer tıbbi ürün ile etkileşimi**
Perindopril/ İndapamid	Baklofen	Antihipertansif etkiyi güçlendirir. Gerekirse kan basıncının ve böbrek fonksiyonunun izlenmesi ve antihipertansif dozun ayarlanması gereklidir.
	Steroid yapıda olmayan antiinflamatuar ilaçlar (yüksek dozlarda asetilsalisilik asit dahil)	ADE inhibitörleri steroid yapıda olmayan anti-inflamatuar ilaçlar (örn. anti-inflamatuar dozlarda asetilsalisilik asit, COX-2 inhibitörleri ve selektif olmayan NSAİİ'ler) ile eş zamanlı kullanıldığında antihipertansif etki azalabilir. ADE inhibitörleri ile NSAİİ'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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1URG83ak1UZW56YnUyRG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Perindopril	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 veya 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. Tedavinin ilk aylarında başlangıçta haftada bir kez ve sonrasında aylık olarak kaleminin ve kreatineminin yakından izlenmesi önerilmektedir.
İndapamid	"Torsades de pointes" oluşturan ilaçlar	Hipokalemi riski nedeniyle Torsades de Pointes'e neden olan şu tıbbi ürünlerle birlikte, aşağıdakilerle sınırlı olmamak üzere, kullanılırken dikkatli olunmalıdır: - Sınıf IA antiaritmik maddeler (kinidin, hidrokinidin, dizopiramid), - Sınıf III antiaritmik maddeler (amiodaron, dofetilid, ibutilid, bretilyum, sotalol); - Bazı antipsikotikler Fenotiyazinler (örn. klorpromazin, siyamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin), benzamidler (örn. amisülprid, sülpirid, sultoprid, tiaprid),

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1URG83ak1UZW56YnUyRG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

		butirofenonlar (örn. droperidol, haloperidol), diğer antipsikotikler (örn. pimozid), - Diğer maddeler (örn. bepridil, sisaprid, difemanil, eritromisin IV, halofantrin, mizolastin, moksifloksasin, pentamidin, sparfloksasin, vinkamin IV, metadon, astemizol, terfenadin) Düşük potasyum seviyeleri önlenmeli ve gerekirse düzeltilmelidir: QT aralığı izlenmelidir.
	Amfoterisin B (IV yolla), glukokortikoidler ve mineralokortikoidler (sistemik yolla), tetrakosaktid, uyarıcı laksatifler	Düşük potasyum düzeyleri riski artar (aditif etki). Potasyum düzeyleri yakından izlenmeli ve gerekiyorsa düzeltilmeli; özellikle kalp glikozidlerinin de kullanıldığı hastalarda dikkat edilmelidir. Uyarıcı olmayan laksatifler kullanılmalıdır.
	Kardiyak glikozitler	Hipokalemi ve/veya hipomagnezemi, digitalisin toksik etkilerine zemin hazırlar. Plazma potasyum, magnezyumun izlenmesi ve EKG'nin çekilmesi ve gerekirse tedavinin ayarlanması önerilir.
	Allopurinol	İndapamid ile eş zamanlı tedavi allopurinole aşırı duyarlılık reaksiyonlarının insidansında artışa neden olabilir.
Amlodipin	CYP3A4 indükleyicileri	CYP3A4'ün bilinen indükleyicilerinin birlikte uygulanması halinde, amlodipinin plazma konsantrasyonu değişebilir. Bu sebeple, özellikle güçlü CYP3A4 indükleyicileri (örn., rifampisin, sarı kantoron) ile birlikte ilaç kullanımı sırasında ve sonrasında kan basıncının izlenmesi ve doz ayarlaması yapılması düşünülmelidir.
	CYP3A4 inhibitörleri	Güçlü veya orta dereceli CYP3A4 inhibitörleri (proteaz inhibitörleri, azole antifungal, eritromisin veya klaritromisin gibi makrolidler, verapamil veya diltiazem) ile birlikte kullanımı amlodipin maruziyetinde anlamlı artışlara yol açabilir. Bu PK varyasyonlarının klinik önemi ileri yaş hastalarda daha belirgin olabilir. Klinik takip ve doz ayarı gerekebilir. Klaritromisin ile birlikte amlodipin verilen hastalarda hipotansiyon riski artmaktadır. Amlodipinin klaritromisin ile birlikte kullanıldığı hastaların yakından izlenmesi önerilmektedir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1URG83ak1UZW56YnUyRG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Kullanım sırasında dikkat gerektiren kombinasyonlar:

Bileşen	**Aşağıdaki ürünle bilinen etkileşimi**	**Diğer tıbbi ürün ile etkileşimi**
Perindopril/ İndapamid/ Amlodipin	İmipramin benzeri antidepresanlar (trisiklik), nöroleptikler	Antihipertansif etkinin artması ve artmış ortostatik hipotansiyon riski (aditif etki)
	Diğer antihipertansif maddeler	Diğer bir antihipertansif ilacın kullanılması kan basıncının daha fazla düşmesine yol açabilir
	Kortikosteroidler, tetrakosaktidler	Antihipertansif etkinin azalması (kortikosteroidlere bağlı su ve tuz tutulması)
Perindopril	Antihipertansif ajanlar ve vazodilatörler	Nitrogliserin ve diğer nitratlar veya diğer vazodilatörler ile eş zamanlı kullanım, kan basıncında ayrıca azalmaya neden olabilir.
	Allopurinol, sitostatik veya immünosüpresan ajanlar, sistemik kortikosteroidler veya prokainamid	ADE inhibitörüyle eş zamanlı kullanımda, lökopeni riskinin artışına sebep olabilir.
	Anestezik ilaçlar	ADE inhibitörleri bazı anestezik ilaçların hipotansif etkilerini güçlendirebilmektedir
	Diüretikler (tiazid veya loop diüretikler)	Yüksek doz diüretikler ile önceki tedavi, terapiye perindopril ile başlandığı takdirde hacim kaybına ve hipotansiyon riskine neden olabilmektedir.
	Sempatomimetikler	Sempatomimetikler ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkisini azaltabilmektedir.
	Altın	Enjekte edilen altın (sodyum orotiomalat) ve eş zamanlı olarak perindopril dahil ADE inhibitör tedavisi gören hastalarda nadiren nitritoid reaksiyonlar (semptomlar: yüzde kızarma, bulantı, kusma ve hipotansiyon) bildirilmiştir.
İndapamid	Metformin	Metformine bağlı, muhtemelen diüretiklerle özellikle de loop diüretikleri ile ilişkili fonksiyonel böbrek yetmezliğinin neden olduğu laktik asidoz. Plazma 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, akut böbrek yetmezliği riskinde artış söz konusudur. İyot bazlı kontrast maddeler uygulanmadan önce yeterli sıvı alımı sağlanmalıdır.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1URG83ak1UZW56YnUyRG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

	Kalsiyum tuzları	İdrarla kalsiyum atılımının azalmasına bağlı olarak kalsiyum düzeylerinde artış riski.
	Siklosporin	Dolaşımdaki siklosporin düzeylerinde değişiklik olmaksızın, hatta su ve tuz kaybı da olmaksızın, artmış kreatinin düzeyleri riski.
Amlodipin	Atorvastatin, digoksin, veya varfarin	Amlodipin, klinik etkileşim çalışmalarında atorvastatin, digoksin veya varfarinin farmakokinetik özelliklerini etkilememiştir.
	Takrolimus	Amlodipin ile birlikte uygulandığında takrolimusun kan düzeylerinde artış riski vardır. Takrolimus toksisitesinden kaçınmak için takrolimus ile tedavi edilen bir hastada amlodipin uygulanması, takrolimus kan seviyelerinin izlenmesini ve uygun olduğunda takrolimusun doz ayarlamasını gerektirmektedir.
	Rapamisin (mTOR) inhibitörlerinin mekanistik hedefi	Sirolimus, temsirolimus ve evorolimus gibi mTOR inhibitörleri CYP3A substratlarıdır. Amlodipin zayıf bir CYP3A inhibitörüdür. mTOR inhibitörleriyle birlikte kullanım durumunda amlodipin mTOR inhibitörlerinin maruziyetini artırabilir.
	Siklosporin	Renal transplantasyon hastaları haricinde, sağlıklı gönüllülerde ya da diğer populasyonlarda siklosporin ve amlodipin ile harhangi bir ilaç etkileşimi çalışması yapılmamıştır; renal transplantasyon hastalarında yapılan çalışmada siklosporinde değişken çukur konsantrasyon artışları (ortalama %0 - %40) gözlenmiştir. Amlodipin kullanan renal transplantasyon hastalarında siklosporin düzeylerinin izlenmesi düşünülmeli ve gerektiği şekilde siklosporinde doz azaltması yapılmalıdır.
	Simvastatin	10 mg katlarında uygulanan amlodipin ile 80 mg simvastatinin birlikte kullanılması, tek başına kullanılan simvastatin ile kıyaslandığında simvastatinin etkisinin %77 oranında artması ile sonuçlanmıştır. Amlodipin kullanan hastalarda simvastatin dozu günde 20 mg ile sınırlanmalıdır.

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):
Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar etkin doğum kontrolü yöntemi kullandığından emin olmalıdır. Planlanmış bir gebelikten önce hasta alternatif bir tedaviye geçmelidir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1URG83ak1UZW56YnUyRG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Gebelik dönemi:

Perindopril:

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

Gebeliğin birinci trimesterinde ADE inhibitörlerine maruz kalınması sonucu teratojenisite riskine ilişkin epidemiyolojik kanıt kesin değildir; yine de riskte ufak bir artış olabileceği göz ardı edilmemelidir. ADE inhibitörü ile sürekli tedavi gerekli görülmediği takdirde, 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.

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 trimesteri itibariyle 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:

Gebe kadınlarda indapamidin kullanımına ilişkin veri yoktur ya da sınırlı veri bulunmaktadır. (300'den daha az sayıda gebelik sonuçları). Gebeliğin üçüncü trimesterinde uzun süreli tiazide maruz kalınırsa, maternal plazma hacmi ve uteroplasental kan akışında azalma ve buna bağlı olarak fetoplasental iskemi ve gelişmede gecikmeye neden olabilir. Ayrıca, doğuma yakın zamanda tiazide maruz kalan yeni doğanlarda nadiren hipoglisemi ve trombositopeni vakaları rapor edilmiştir.

Hayvan deneyleri üreme toksisitesine doğrudan veya dolaylı zararlı etkileri olduğunu göstermemektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

Amlodipin:

İnsan gebeliğinde amlodipinin güvenliliği saptanmamıştır.

Hayvan deneylerinde yüksek dozlarda üreme toksisitesi gözlemlenmiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

İçeriğindeki etkin maddelerin gebelik ve emzirme üzerindeki etkileri nedeniyle PERİLOPİN PLUS gebelik süresince kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi:

PERİLOPİN PLUS emzirme döneminde kullanımı önerilmemektedir. Bu tedavinin anne için önemi göz önünde bulundurularak, emzirmenin mi yoksa PERİLOPİN PLUS tedavisinin mi kesilmesi gerektiği konusunda bir karar verilmelidir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1URG83ak1UZW56YnUyRG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Perindopril:
Perindoprilin emzirme sırasında kullanımı ile ilgili bilgi bulunmamaktadır. Dolayısıyla emziren kadınlarda perindopril kullanımı önerilmemektedir. Özellikle yeni doğan veya erken doğmuş bebek emziren kadınlarda daha iyi güvenlilik profiline sahip alternatif tedavi tercih edilmelidir.

İndapamid:
İndapamid/metabolitlerinin insan sütüne geçişine ilişkin yeterli bilgi yoktur. Sülfonamid türevli ilaçlara karşı aşırı duyarlılık ve hipokalemi görülebilir. Yenidoğanlarda/bebeklerde risk dışlanamaz. İndapamid, emzirme döneminde süt oluşumunu azaltan hatta baskılayan tiazid diüretikleri ile yakından ilişkilidir.

Amlodipin:
Amlodipin insan sütüne geçer. Bebek tarafından alınan maternal dozun oranı, çeyrekler açıklığında tahmini olarak %3-7 ve en fazla %15 hesaplanmıştır. Amlodipinin infantlar üzerindeki etkisi bilinmemektedir Emzirmeye devam etme/etmeme veya amlodipin tedavisine devam etme/etmeme ile ilgili karar; emzirmenin çocuğa yararı ve amlodipin tedavisinin anneye faydası göz önünde bulundurularak verilmelidir.

Üreme Yeteneği / Fertilite:
Perindopril ve indapamid:
Dişi ve erkek sıçanlar üzerinde yapılan üreme toksisite çalışmaları fertilite üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir. İnsan fertilitesi üzerinde herhangi bir etki beklenmemektedir.

Amlodipin
Kalsiyum kanal blokörleri ile tedavi edilen bazı hastalarda spermatozoa başında geri dönüşümlü biyokimyasal değişiklikler bildirilmiştir. Amlodipinin doğurganlık üzerine olası etkisine dair klinik veriler yetersizdir. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, erkek doğurganlığı üzerine istenmeyen etkiler gözlemlenmiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
PERİLOPİN PLUS'ın araç ve makine kullanım becerisi üzerindeki etkilerini inceleyen herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Perindopril ve indapamid, araç ve makine kullanım becerisi üzerinde herhangi bir etkiye sahip değildir ancak bazı hastalarda düşük kan basıncına bağlı olarak bireysel reaksiyonlar görülebilir. Amlodipinin araç ve makine kullanım becerisi üzerine ufak çaplı veya orta dereceli etkileri olabilir. Eğer hastada baş dönmesi, baş ağrısı, yorgunluk, tükenmişlik veya bulantı varsa, tepki verme becerisi bozulabilir. Sonuç olarak araç veya makine kullanma becerisi bozulabilir. Dikkatli olunması gerekmektedir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1URG83ak1UZW56YnUyRG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Tek başına uygulanan perindopril, indapamid ve amlodipin için rapor edilen en yaygın advers reaksiyonlar: hipokalemi, baş dönmesi, baş ağrısı, parestezi, somnolans, tat duyusunda bozulma, görme bozukluğu, diplopi, tinnitus, vertigo, palpitasyon, ciltte ani kızarıklık, hipotansiyon (ve bununla alakalı etkiler), öksürük, dispne, gastro-intestinal bozukluklar (karın ağrısı, konstipasyon, diyare, dispepsi, bulantı,kusma, tuvalet alışkanlıklarının değişmesi) kaşıntı, döküntü, makülopapüler döküntü, kas spazmları, ayak bileğinde ödem, asteni, ödem ve yorgunluk.

İstenmeyen reaksiyonların tablo şeklinde özeti.

Perindopril, indapamid veya amlodipin tedavisi sırasında aşağıdaki istenmeyen etkiler görülmüş, aşağıdaki sıklıklara göre sınıflandırılmıştır: 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**	**Sıklık**		
		Perindopril	**İndapamid**	**Amlodipin**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Rinit	Çok seyrek	-	Yaygın olmayan
Endokrin hastalıkları	Uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu (UADHS)	Seyrek	-	-
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Eozinofili	Yaygın olmayan*	-	-
	Agranülositoz (Bkz. Bölüm 4.4)	Çok seyrek	Çok seyrek	-
	Aplastik anemi	-	Çok seyrek	-
	Pansitopeni	Çok seyrek	-	-
	Lökopeni (Bkz. Bölüm 4.4)	Çok seyrek	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	Çok seyrek
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Hipersensitivite	-	Yaygın olmayan	Çok seyrek
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Hipokalemi (Bkz. Bölüm 4.4)	-	Yaygın	-
	Hipoglisemi (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5)	Yaygın olmayan*	-	-
	Hiperkalemi (tedavi kesilince sona eren (Bkz. Bölüm 4.4)	Yaygın olmayan*	-	-
	Hiponatremi (Bkz. Bölüm 4.4)	Yaygın olmayan*	Yaygın olmayan	-
	Hipokloremi	-	Seyrek	-
	Hipomagnezemi	-	Seyrek	-
	Hiperglisemi	-	-	Çok seyrek

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1URG83ak1UZW56YnUyRG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

	Hiperkalsemi	-	Çok seyrek	-
Psikiyatrik hastalıklar	İnsomnia	-	-	Yaygın olmayan
	Duygu durum değişiklikleri (anksiyete dahil)	Yaygın olmayan	-	Yaygın olmayan
	Depresyon	Yaygın olmayan*	-	Yaygın olmayan
	Uyku bozuklukları	Yaygın olmayan	-	-
	Konfüzyon durumu	Çok seyrek	-	Seyrek
Sinir sistemi hastalıkları	Baş dönmesi	Yaygın	-	Yaygın
	Baş ağrısı	Yaygın	Seyrek	Yaygın
	Parestezi	Yaygın	Seyrek	Yaygın olmayan
	Somnolans	Yaygın olmayan*	-	Yaygın
	Hipoestezi	-	-	Yaygın olmayan
	Tat duyusunun bozulması	Yaygın	-	Yaygın olmayan
	Tremor	-	-	Yaygın olmayan
	Senkop	Yaygın olmayan*	Bilinmiyor	Yaygın olmayan
	Hipertoni	-	-	Çok seyrek
	Periferik nöropati	-	-	Çok seyrek
	Ekstrapiramidal bozukluk (ekstrapiramidal sendrom)	-	-	Bilinmiyor
	Yüksek risk grubu hastalarda muhtemelen aşırı hipotansiyona bağlı inme (Bkz. Bölüm 4.4)	Çok seyrek	-	-
	Hepatik yetmezlik durumunda hepatik ensefalopati başlama ihtimali (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4)	-	Bilinmiyor	-
Göz hastalıkları	Görme bozuklukları	Yaygın	Bilinmiyor	Yaygın
	Akut açı kapanması glokomu	-	Bilinmiyor	-
	Koroid efüzyonu	-	Bilinmiyor	-
	Diplopi	-	-	Yaygın
	Miyopi	-	Bilinmiyor	-
	Bulanık görme	-	Bilinmiyor	-
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Tinnitus	Yaygın	-	Yaygın olmayan
	Vertigo	Yaygın	Seyrek	-
Kardiyak hastalıklar	Çarpıntı	Yaygın olmayan*	-	Yaygın
	Taşikardi	Yaygın olmayan*	-	-
	Anjina pektoris (Bkz. Bölüm 4.4)	Çok seyrek	-	-

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1URG83ak1UZW56YnUyRG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

	Aritmi (bradikardi, ventriküler taşikardi ve atriyal fibrilasyon dahil)	Çok seyrek	Çok seyrek	Yaygın olmayan
	Yüksek riskli hastalarda muhtemelen aşırı hipotansiyon sonucu miyokart enfarktüsü (Bkz. Bölüm 4.4)	Çok seyrek	-	Çok seyrek
	Torsade de pointes (potansiyel olarak ölümcül) (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5)	-	Bilinmiyor	-
Vasküler hastalıklar	Yüzde kızarma	Seyrek*	-	Yaygın
	Hipotansiyon (ve hipotansiyonla alakalı etkiler)	Yaygın	Çok seyrek	Yaygın olmayan
	Vaskülit	Yaygın olmayan*	-	Çok seyrek
	Raynaud fenomeni	Bilinmiyor	-	-
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediyastinal hastalıklar	Öksürük (Bkz. Bölüm 4.4)	Yaygın	-	Yaygın olmayan
	Dispne	Yaygın	-	Yaygın
	Bronkospazm	Yaygın olmayan	-	-
	Eozinofilik pnömoni	Çok seyrek	-	-
Gastro-intestinal hastalıklar	Karın ağrısı	Yaygın	-	Yaygın
	Kabızlık	Yaygın	Seyrek	Yaygın
	İshal	Yaygın	-	Yaygın
	Dispepsi	Yaygın	-	Yaygın
	Bulantı	Yaygın	Seyrek	Yaygın
	Kusma	Yaygın	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Ağız kuruluğu	Yaygın olmayan	Seyrek	Yaygın olmayan
	Tuvalet alışkanlıklarının değişmesi	-	-	Yaygın
	Gingival hiperplazi	-	-	Çok seyrek
	Pankreatit	Çok seyrek	Çok seyrek	Çok seyrek
	Gastrit	-	-	Çok seyrek
Hepatobiliyer hastalıklar	Hepatit (Bkz. Bölüm 4.4)	Çok seyrek	Bilinmiyor	Çok seyrek
	Sarılık	-	-	Çok seyrek
	Anormal hepatik fonksiyon	-	Çok seyrek	-
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları	Kaşıntı	Yaygın	-	Yaygın olmayan
	Döküntü	Yaygın	-	Yaygın olmayan
	Makülopapüler döküntü	-	Yaygın	-
	Ürtiker (Bkz. Bölüm 4.4)	Yaygın olmayan	Çok seyrek	Yaygın olmayan

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1URG83ak1UZW56YnUyRG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

	Anjiyoödem (Bkz. Bölüm 4.4)	Yaygın olmayan	Çok seyrek	Çok seyrek
	Alopesi	-	-	Yaygın olmayan
	Purpura	-	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Deride renk değişikliği	-	-	Yaygın olmayan
	Hiperhidroz	Yaygın olmayan	-	Yaygın olmayan
	Eksantem	-	-	Yaygın olmayan
	Fotosensitivite reaksiyonları	Yaygın olmayan*	Bilinmiyor (Bkz. Bölüm 4.4)	Çok seyrek
	Psöriazisin kötüleşmesi	Seyrek	-	-
	Pemfigoid	Yaygın olmayan*	-	-
	Eritema multiforme	Çok seyrek	-	Çok seyrek
	Stevens-Johnson Sendromu	-	Çok seyrek	Çok seyrek
	Eksfolyatif dermatit	-	-	Çok seyrek
	Toksik epidermal nekroliz	-	Çok seyrek	Bilinmiyor
	Quincke ödemi	-	-	Çok seyrek
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Kas spazmları	Yaygın	Bilinmiyor	Yaygın
	Ayak bileğinde şişme	-	-	Yaygın
	Artralji	Yaygın olmayan*	-	Yaygın olmayan
	Kas güçsüzlüğü	-	Bilinmiyor	-
	Miyalji	Yaygın olmayan*	Bilinmiyor	Yaygın olmayan
	Rabdomiyoliz	-	Bilinmiyor	-
	Sırt ağrısı	-	-	Yaygın olmayan
	Önceden var olan akut lupus eritematozusun kötüleşme ihtimali	-	Bilinmiyor	-
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	İşeme bozukluğu	-	-	Yaygın olmayan
	Noktüri	-	-	Yaygın olmayan
	Pollaküri	-	-	Yaygın olmayan
	Anüri/oligüri	Seyrek*	-	-
	Akut renal yetmezlik	Seyrek	-	-
	Renal yetmezlik	Yaygın olmayan	Çok seyrek	-
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Erektil disfonksiyon	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Jinekomasti	-	-	Yaygın olmayan

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1URG83ak1UZW56YnUyRG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Asteni	Yaygın	-	Yaygın
	Halsizlik	-	Seyrek	Yaygın
	Ödem	-	-	Çok yaygın
	Göğüs ağrısı	Yaygın olmayan*	-	Yaygın olmayan
	Ağrı	-	-	Yaygın olmayan
	Bitkinlik	Yaygın olmayan*	-	Yaygın olmayan
	Periferik ödem	Yaygın olmayan*	-	-
	Pireksi	Yaygın olmayan*	-	-
Araştırmalar	Kilo artışı	-	-	Yaygın olmayan
	Kilo azalması	-	-	Yaygın olmayan
	Kanda üre artışı	Yaygın olmayan*	-	-
	Kanda kreatinin artışı	Yaygın olmayan*	-	-
	Serum bilirubin yükselmesi	Seyrek	-	-
	Hemoglobin azalışı ve hematokrit azalışı (Bkz. Bölüm 4.4)	Çok seyrek	-	-
	Karaciğer enzimi yükselmesi	Seyrek	Bilinmiyor	Çok seyrek
	Elektrokardiyogramda QT uzaması (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5)	-	Bilinmiyor	-
	Kanda glukoz artışı	-	Bilinmiyor	-
	Kanda ürik asit artışı	-	Bilinmiyor	-
Yaralanma ve zehirlenme	Düşme	Yaygın olmayan*	-	-

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

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 reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1URG83ak1UZW56YnUyRG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda PERİLOPİN PLUS doz aşımı ile ilgili bilgi bulunmamaktadır.

Perindopril/indapamid kombinasyonu ile ilgili olarak,

Semptomlar

Doz aşımında en sık ortaya çıkabilecek advers reaksiyonlar hipotansiyondur ve bazen bulantı, kusma, kramplar, baş dönmesi, sersemlik, mental konfüzyon, anüri düzeyine varabilen oligüri (hipovolemiden kaynaklanan) ile ilişkilidir. Su ve tuz bozuklukları görülebilir (düşük sodyum seviyeleri, düşük potasyum seviyeleri).

Müdahale

Alınan ilk önlemler, gastrik lavaj ve/veya aktif kömür uygulamasıyla, alınan ürünün/ürünlerin hızla elimine edilmesinden ve ardından uzmanlaşmış bir merkezde sıvı ve elektrolit dengesinin normale döndürülmesinden oluşmaktadır.

Eğer belirgin hipotansiyon varsa, hastanın başı biraz aşağıda olacak şekilde sırtüstü yatırılması uygun olur. Gerekirse intravenöz izotonik salin infüzyonu veya başka yöntemle volemik ekspansiyon uygulanabilir.

Perindoprilin aktif formu perindoprilat diyaliz edilebilir (Bkz. Bölüm 5.2).

Amlodipin ile ilişkili olarak

İnsanlarda kasıtlı doz aşımı deneyimi sınırlıdır.

Semptomlar

Mevcut verilere göre, amlodipin ile doz aşımı aşırı periferik vazodilatasyona ve refleks taşikardiye neden olabilir. Ölümcül sonuçla birlikte şoku da içeren belirgin ve potansiyel olarak uzun süreli sistemik hipotansiyon bildirilmiştir.

Amlodipin doz aşımının bir sonucu olarak nadiren kardiyojenik olmayan pulmoner ödem bildirilmiştir, bu durum gecikmiş bir başlangıçla (alımdan 24-48 saat sonra) ortaya çıkabilir ve ventilasyon desteği gerektirebilir. Perfüzyonu ve kalp debisini sürdürmek için erken resüsitatif önlemler (sıvı yüklenmesi dahil) tetikleyici faktörler olabilir.

Müdahale

Amlodipin doz aşımına bağlı klinik açıdan anlamlı hipotansiyon, kardiyak ve respiratuar fonksiyonun sıkı takibi, ekstremitelerin yükseltilmesi ve dolaşımdaki sıvı hacmi ve idrar çıkışına dikkat edilmesini içeren aktif kardiyovasküler desteği gerektirmektedir.

Kullanımı açısından bir kontrendikasyon yoksa bir vazokonstriktör vasküler tonus ve kan basıncının düzeltilmesine yardımcı olabilir. İntravenöz kalsiyum glukonat, kalsiyum kanal blokajı etkilerini geri çevirmede yararlı olabilir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1URG83ak1UZW56YnUyRG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Bazı vakalarda gastrik lavaj faydalı olabilir. Sağlıklı gönüllülere 10 mg amlodipin alımından itibaren iki saat içinde verilen aktif karbonun, amlodipin emilim hızını azalttığı gösterilmiştir. Amlodipin proteinlere yüksek derecede bağlı olduğundan dolayı, diyalizin faydalı olması beklenmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup:

ADE inhibitörleri, kombinasyonlar. ADE inhibitörleri, kalsiyum kanal blokörleri ve diüretikler.
ATC kodu:
C09BX01.

PERİLOPİN PLUS birbirini tamamlayıcı mekanizmalara sahip üç antihipertansif bileşenin kombinasyonudur ve hipertansiyonu olan hastalarda kan basıncının kontrol edilmesi için kullanılmaktadır. Perindopril arjinin tuzu anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, indapamid bir klorosülfamil diüretik ve amlopidin de dihidropiridin grubundaki kalsiyum iyonu akım inhibitörüdür. Farmakolojik özellikleri her iki bileşenin ayrı ayrı özelliklerinin yanı sıra perindopril/ indapamin kombinasyonuyla ortaya çıkan aditif, sinerjik etki ile oluşmaktadır.

Etki mekanizmaları:
Perindopril:
Perindopril, bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörüdür (ADE inhibitörü). Bu enzim, anjiyotensin I'in, vazokonstriktör bir madde olan anjiyotensin II'ye dönüşmesini kolaylaştırır; 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.

Perindoprilin antihipertansif etkisi, renin konsantrasyonu düşük veya normal hastalar üzerinde de görülür.

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: ön-yükte azalma,
- Total periferik dirençte azalma: art-yükte azalma.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1URG83ak1UZW56YnUyRG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Kalp yetmezliği olan hastalar üzerinde yürütülen çalışmalar aşağıdakilerin gerçekleştiğini göstermiştir:

- Sol ve sağ ventriküler dolum basıncında bir azalma,
- Total periferik vasküler dirençte bir azalma,
- Kalp debisinde bir artış ve kardiyak indekste düzelme,
- Kastaki bölgesel kan akımında bir artış,
- Egzersiz testlerinde de düzelme görülmüştür.

İndapamid:
İndapamid tiazid grubu diüretikler ile ilişkili, indol halkası içeren bir sülfonamid türevidir. İndapamid, kortikal dilüsyon segmentinde sodyumun reabsorpsiyonunu inhibe eder. İdrarla sodyum ve klor atılımını, daha az olarak da potasyum ve magnezyum atılımını ve dolayısı ile de idrar çıkışını arttırır ve antihipertansif etki gösterir.

Amlodipin:
Amlodipin dihidropiridin grubundan (yavaş kanal blokörü veya kalsiyum iyon antagonisti) bir kalsiyum iyon akım inhibitörüdür ve kalsiyum iyonlarının kardiyak ve vasküler düz kaslarına transmembran akımını engeller.

Farmakodinamik etkiler:
Perindopril/indapamid:
Perindopril/indapamid kombinasyonu yaşı ne olursa olsun hipertansif hastalarda, yatar pozisyonda veya ayakta diastolik ve sistolik arter kan basıncı üzerinde, doza bağımlı bir antihipertansif etki gösterir. Klinik çalışmalar sırasında, perindopril ve indapamidin birlikte uygulanması, her iki ürünün tek başına uygulanmasına kıyasla sinerjik antihipertansif etkiler oluşturmuştur.

Perindopril:
Perindopril hafif, orta ya da ileri, her derecede hipertansiyonda etkilidir. Ayakta veya yatar pozisyonda sistolik ve diastolik arteriyel basınçta bir azalma gözlenmiştir.
Tek bir dozdan sonra antihipertansif etki, 4 ve 6. saatler arasında maksimumdur ve 24 saat boyunca devam eder. 24. saatte de anjiyotensin dönüştürücü enzim üzerinde yüksek düzeyde rezidüel baskılama mevcuttur (yaklaşık %80).

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

Tedavinin kesilmesinin hipertansiyon üzerinde herhangi bir rebound etkisi yoktur.

Perindopril vazodilatör etkilere sahiptir, ana arter gövdelerinin elastisitesini korur, direnç arterlerindeki histomorfometrik değişiklikleri düzeltir ve sol ventrikül hipertrofisini azaltır. Gerekirse tiazid grubu bir diüretik ilavesi aditif sinerji yaratır.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1URG83ak1UZW56YnUyRG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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

İndapamid:
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 vasküler dirençteki azalma ile orantılıdır.

İndapamid, sol ventrikül hipertrofisini geriletir.
Tiazid diüretiklerin ve tiazid ile ilişkili maddelerin dozu aşıldığında, antihipertansif etki bir platoya ulaşır, buna karşın istenmeyen etkiler artmaya devam eder. Eğer tedavi etkisiz ise, dozlar arttırılmamalıdır.

Bunun yanı sıra, indapamidin hipertansif hastalarda kısa, orta ve uzun dönemde:
- Lipid metabolizması üzerinde (trigliseridler, total kolesterol, HDL-kolesterol ve LDL kolesterol) hiçbir etkisi yoktur.
- Diyabetik hipertansif hastalarda bile karbonhidrat metabolizması üzerinde hiçbir etkisi yoktur.

Amlodipin
Amlodipinin antihipertansif etkisi vasküler düz kası üzerindeki doğrudan gevşetici etkisine dayanmaktadır. Amlodipinin anginayı ortadan kaldırmasını sağlayan mekanizma tam olarak ortaya konulmamıştır ancak amlodipin toplam iskemik yükü iki yoldan azaltır:

- Amlodipin periferik arteryolleri genişletir ve böylece kalbin çalışmasına karşı oluşan toplam periferik direnci (ard yükü) azaltır. Kalp atım hızı aynı kaldığından kalpteki bu yük boşalımı miyokardiyal enerji tüketimini ve oksijen ihtiyacını azaltır.
- Amlodipinin etki mekanizması ayrıca ana koroner arterlerin ve koroner arteriyollerin normal ve iskemik bölgelerde genişlemesine neden olur. Bu genişleme koroner arter spazmı (Prinzmetal veya varyant angina) olan hastalarda miyokardiyal oksijen dağıtımını arttırır.

Hipertansiyon hastalarında günlük tek doz ile ayakta ve yatar pozisyonda 24 saatlik zaman aralığı içerisinde kan basıncında klinik açıdan önemli düşüşler görülür. Etkinin yavaş başlaması nedeniyle akut hipotansiyon amlodipin kullanımının önemli bir öğesi değildir.

Amlodipinin plazma lipid seviyelerindeki herhangi bir değişiklik veya metabolik advers etkiler ile ilgisi yoktur ve astım, diyabet ve gut hastalarında kullanılması uygundur.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1URG83ak1UZW56YnUyRG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Klinik etkililik ve güvenlilik:

PERİLOPİN PLUS morbidite ve mortalite üzerinde çalışılmamıştır.
Perindopril/indapamid:
Çok merkezli, randomize, çift kör aktif kontrollü PICXEL çalışmasında ekokardiyografi ile perindopril/indapamid kombinasyonunun sol ventrikül hipertrofisi (LVH) üzerindeki etkisi enalapril monoterapisiyle karşılaştırılmıştır.

PICXEL çalışmasında LVH'lı (sol ventriküler kütle indeksi (LVMI) erkeklerde >120 g/m^2, kadınlarda >100 g/m^2 olarak tanımlanmış) hipertansif hastalar bir yıllık tedavi süresince günde bir kez 2 mg perindopril *tert*-bütilamin (2,5 mg perindopril arjinin)/ 0,625 mg indapamid veya 10 mg enalapril almak üzere randomize edilmiştir. Kan basıncı kontrolüne bağlı olarak doz miktarı günde 8 mg perindopril *tert*-bütilamin (10 mg perindopril arjinin) /indapamid 2,5 mg veya 40 mg enalaprile kadar yükseltilebilir. Gönüllülerin sadece yüzde 34 kadarı perindopril *tert*-bütilamin 2 mg (2,5 mg perindopril arjinin)/indapamid 0,625 mg (bu rakam enalapril 10 mg için yüzde 20) tedavisinde kalmıştır.

Tedavi sonunda LVMI, tüm randomize hasta popülasyonunda, perindopril/indapamid grubunda (-10,1 g/m^2) enalapril grubuna (-1,1 g/m^2) oranla önemli ölçüde azalmıştır. LVMI değişikliğinde gruplar arası fark -8,3'tür (%95 GA (-11,5, -5), p<0,0001).
Ruhsatlı perindopril/indapamid 2,5 mg/0,625 mg ve perindopril/indapamid 5 mg/1,25 mg dozlarla karşılaştırıldığında, yüksek perindopril/indapamid dozları ile LVMI üzerinde daha iyi etki sağlanmıştır.

Kan basıncına göre randomize popülasyonda tahmini ortalama gruplar arası fark, perindopril/indapamid grubu lehine olup, 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) olarak saptanmıştır.

ADVANCE çalışması mevcut standart tedavilere ilave olarak plaseboya karşı perindopril-indapamid sabit kombinasyonun Kan Basıncı düşürücü etkisi (çift-kör karşılaştırma) ve Tip 2 diyabet hastalarında majör makrovasküler ve mikrovasküler olaylarda standart kan şekeri kontrolüne (PROBE [Körleştirilmiş değerlendirmeli prospektif randomize açık çalışma] tasarımı) karşı gliklazid MR-bazlı sıkı kan şekeri kontrol stratejisinin (HbA1c hedef < %6,5) faydalarını belirlemeyi amaçlayan çok merkezli, uluslararası, randomize, 2x2 faktöriyel tasarımlı bir çalışmadır.

Birincil sonlanım kompozit majör makrovasküler (kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü, ölümcül olmayan inme) ve mikrovasküler (yeni veya kötüleşen nefropati ve göz hastalığı) olaylardır.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1URG83ak1UZW56YnUyRG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Çalışmaya toplamda 11.140 Tip 2 diyabet hastası (ortalama değerler: 66 yaş, BMI 28 kg/m^2, 8 yıl diyabet süresi, HbA1c %7,5 ve SKB/DKB 145/81 mmHg) katılmıştır. Bu hastaların arasında %83'ü hipertansiftir, %32'sinde makro ve %10'unda mikrovasküler hastalık öyküsü ve %27'sinde mikroalbüminüri vardır. Konkomitant tedavilere KB düşürücü ajanlar (%75), lipid düşürücü ajanlar (%35, çoğunlukla statinler %28), aspirin veya diğer antiplateletler (%47) dahildir.
Açık perindopril/indapamid kombinasyonu ve alışılmış kan şekeri düşürücü tedavinin uygulandığı 6 haftalık run-in periyodunu takiben hastalar plasebo (n=5.571) veya perindopril/indapamid kombinasyon tedavisi (n=5.569) için rastgele ayrılmıştır.
Ortalama 4,3 yıllık takip süresinin ardından perindopril/indapamid tedavisi sonucunda birincil sonlanımda %9'luk anlamlı bağıl risk azalması (RRR) görülmüştür (%95 GA [0,828;0,996], p=0,041).

Bu fayda plaseboya kıyasla perindopril/indapamid grubunda toplam mortalitede %14'lük anlamlı RRR (%95 GA [0,75;0,98], p=0,025), kardiyovasküler ölümlerde %18'lik RRR (%95 GA [0,68;0,98], p=0,027) ve toplam renal olaylarda %21'lik RRR (%95 GA [0,74;0,86], p<0,001) olarak görülmektedir.

Hipertansif hastalar alt-grubunda plaseboya kıyasla perindopril/indapamid grubunda kombine majör makrovasküler ve mikrovasküler olaylarda %9'luk RRR görülmüştür (%95 GA [0,82;1], p=0,052).
Ayrıca plaseboya kıyasla perindopril/indapamid grubunda toplam mortalitede %16'lık anlamlı RRR (%95 GA [0,73;0,97], p=0,019), kardiyovasküler ölümlerde %20'lik RRR (%95 GA [0,66;0,97], p=0,023) ve toplam renal olaylarda %20'lik RRR (%95 GA [0,73;0,87], p<0,001) görülmüştür.
KB düşürücü tedavide görülen faydalarsa sıkı kan şekeri kontrol stratejisinin faydalarından bağımsızdır.

Amlodipin:
Kalp Krizini Önlemek için Antihipertansif ve Lipid Düşürücü Tedavi Deneyi (ALLHAT) adlı randomize, çift kör morbidite-mortalite çalışması daha yeni ilaç tedavilerini karşılaştırmak amacıyla yapılmıştır: hafif ile orta seviyede hipertansiyon tedavisinde birinci basamak tedavi olarak amlodipin 2,5-10 mg/gün (kalsiyum kanal blokörü) veya lisinopril 10-40 mg/gün (ADE inhibitörü) karşılık tiazid-diüretik tedavisi, klortalidon 12,5-25 mg/gün.

55 yaş veya üzeri toplam 33.357 hipertansif hasta randomize edilmiş ve ortalama 4,9 yıl boyunca takip edilmiştir. Hastalar en azından ilave bir Koroner Kalp Hastalığı (KKH) riski taşımaktadır: miyokard enfarktüsü veya kayıttan en az 6 ay öncesinde geçirilen inme veya diğer aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (toplamda %51,5), tip 2 diyabet (%36,1), HDL-C < 35 mg/dL (%11,6), elektrokardiyogram veya ekokardiyografi ile belirlenen sol ventriküler hipertrofi (%20,9), halen sigara kullanıyor olmak (%21,9).
Primer son nokta fatal KKH veya nonfatal miyokard enfarktüsü bileşimidir. Amlodipin bazlı tedavi ile klortalidon bazlı tedavi arasında primer son noktalarda belirgin bir fark yoktur: RR 0,98 %95 GA (0,9-1,07) p=0,65. Sekonder son noktalar arasında kalp yetmezliği insidansı (bileşik kombine

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1URG83ak1UZW56YnUyRG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

kardiyovasküler son noktanın bileşeni) klortalidon grubuna kıyasla amlodipin grubunda belirgin şekilde yüksektir (%10,2'ye karşı %7,7, RR 1,38, %95 GA [1,25-1,52] p<0,001).

Yine de amlodipin bazlı tedavi ile klortalidon bazlı tedavi arasında her türlü mortalite bakımından belirgin bir fark yoktur. RR 0,96 %95 GA [0,89-1,02] p=0,2.

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 diabetes mellitus hastalarında yürütülmüştür. VA NEPHRON-D çalışması, tip 2 diabetes 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 diabetes 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.

Pediyatrik popülasyon
Çocuklarda PERİLOPİN PLUS ile ilgili veri bulunmamaktadır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

PERİLOPİN PLUS:

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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1URG83ak1UZW56YnUyRG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Perindopril:

Emilim:

Oral uygulamadan sonra, perindopril emilimi hızlı olup konsantrasyon doruğuna 1 saat içinde ulaşılır. Perindopril bir ön ilaçtır ve perindoprilat bunun aktif metabolitidir.
Perindoprilin plazma yarı ömrü 1 saate eşittir.
Gıda tüketimi perindoprilat dönüşümünü, yani biyoyararlanımı, azaltır. Bu nedenle perindopril arjinin 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 fraksiyonun son yarı ömrü yaklaşık 17 saattir ve 4 gün içinde kararlı duruma ulaşılır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Perindopril dozu ile plazma maruziyeti arasında lineer bir ilişki olduğu kanıtlanmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Yaşlı hastalar:

Perindoprilatın yaşlılarda ve kalp ile böbrek yetmezliği olan hastalarda eliminasyonu azalır.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği halinde yetmezliğin 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 değişmez, bu nedenle doz ayarlaması gerekli değildir (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1URG83ak1UZW56YnUyRG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

İndapamid:

Emilim:

İndapamidin gastrointestinal yoldan hızla ve tümüyle emilir. İnsanlarda, dozun oral yoldan alınmasından yaklaşık 1 saat sonra maksimum plazma düzeyine ulaşılır.

Dağılım:

Plazma proteinlerine %79 oranında bağlanmaktadır.

Biyotransformasyon:

Plazma eliminasyon yarılanma ömrü 14 ila 24 saattir, (ortalama 18 saat). Tekrarlayan alımlar birikime yol açmaz.

Eliminasyon:

Eliminasyon inaktif metabolitler halinde esas olarak idrar (dozun %70'i) ve dışkı (%22) yoluyla olur.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Böbrek yetmezliği durumunda farmakokinetik değişmemektedir.

Amlodipin:

Emilim:

Terapötik oral dozların uygulanmasından sonra, amlodipin iyi emilir ve kan seviye dorukları doz sonrası 6 ile 12 saat arasındadır. Mutlak biyoyararlanım %64 ile %80 arasında tahmin edilmektedir. Amlodipinin biyoyararlanımı gıdalardan etkilenmez.

Dağılım:

Dağılım hacmi yaklaşık 21 L/kg'dır. *In vitro* çalışmalar amlodipinin plazma proteinlerine bağlanma oranının yaklaşık %97,5 olduğunu göstermiştir.

Biyotransformasyon:

Amlodipin karaciğerde kapsamlı olarak inaktif metabolit haline dönüşür. Ana bileşenin yüzde onu ve metabolitlerin %60'ı idrar ile atılır.

Eliminasyon:

Terminal plazma eliminasyon yarılanma ömrü 35 ile 50 saat arasındadır ve günlük tek doz ile tutarlıdır.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1URG83ak1UZW56YnUyRG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Yaşlı hastalarda kullanımı:

Amlodipin doruk plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi yaşlılarda ve daha genç hastalarda benzerdir. Amlodipin klirensi yaşlı hastalarda EAA ve eliminasyon yarı ömrünü arttıracak şekilde düşmektedir. Konjestif kalp yetmezliği bulunan hastalarda EAA ve eliminasyon yarı ömrünün uzaması incelenen yaş grubu hastalarda beklendiği gibidir.

Karaciğer fonksiyonları zayıf hastalarda:

Karaciğer fonksiyonu zayıf olan hastalarda amlodipin uygulamasına dair çok kısıtlı klinik veri bulunmaktadır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda amlodipin klirensi azaldığından yarı ömrü uzamıştır ve EAA yüzde 40-60 kadar artmıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri:

Perindopril:

Kronik oral toksisite çalışmalarında (sıçan ve maymunlar) hedef organ böbrektir ve zarar tersine çevrilebilmektedir.

In vitro ve *in vivo* çalışmalarda mutajenisiteye rastlanmamıştır.

Üreme toksisitesi çalışmalarında (sıçan, fare, tavşan ve maymunlar) embriyotoksisite veya teratojenisiteye rastlanmamıştır. Yine de ADE inhibitörlerinin, sınıf olarak, fetal ölümle sonuçlanan ve geç fetal gelişime neden olan advers etkileri ve kemirgenler ve tavşanlarda konjenital etkileri (renal lezyonlar ve doğum öncesi ve sonrası mortalitede artış gözlenmiştir) tetiklediği gösterilmiştir. Erkek veya dişi sıçanlarda doğurganlık bozulmamıştır.

Sıçanlar ve fareler üzerinde yapılan uzun dönem çalışmalarında karsinojenisite görülmemiştir.

İndapamid:

İndapamidin diüretik etkisi, farklı hayvan türlerinde, oral yoldan, en yüksek dozda (terapötik dozun 40-8000 katı) uygulandığında artmaktadır. İntravenöz veya intraperitonel uygulanan indapamidin akut toksisite çalışmalarındaki zehirlenme ile ilgili ana semptomları, indapamidin farmakolojik etkisi ile ilgilidir. (Bradipne ve periferik vazodilatasyon).

İndapamid ile ilgili mutajenite ve karsinojenite testleri negatiftir.

Üreme toksisitesi çalışmalarında sıçan, fare ve tavşanlarda herhangi bir embriyotoksik veya teratojenik etki görülmemiştir.

Erkek veya dişi sıçanlarda fertilite bozulmamıştır.

Perindopril/indapamid:

Perindopril ve indapamidin birlikte uygulanması, ayrı ayrı uygulanmaları durumuyla karşılaştırıldığında, toksisiteyi biraz arttırmıştır. Sıçanlarda renal belirtiler arttırıyor gibi görünmemekle birlikte, kombinasyon köpeklerde intestinal toksisiteye yol açmıştır ve perindoprille

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1URG83ak1UZW56YnUyRG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

kıyaslandığında sıçanlarda annedeki toksik etkiler artmış görünmektedir.

Bununla birlikte, bu advers etkiler terapötik dozlarla kıyaslandığında çok belirgin güvenlilik marjini olan doz seviyelerinde görülmüştür.

Perindopril ve indapamid ile ayrı ayrı yapılan klinik öncesi çalışmalar genotoksik, karsinojenik veya teratojenik potansiyel ortaya koymamıştır.

Amlodipin:

Sıçanlarda ve farelerde yapılan üreme çalışmaları, insanlarda mg/kg bazda önerilen maksimum dozun 50 misli kadar dozlarda, doğum tarihinin ileri bir tarihe ötelendiğini, doğum süresinin uzadığını, yavru sağkalımının azaldığını ortaya koymuştur.
Amlodipin ile 10 mg/kg/gün dozda (insanlara mg/m^2 bazda önerilen maksimum doz olan 10 mg dozun 8 misli*) tedavi edilen sıçanların (erkeklerde çiftleşme zamanından 64 gün ve dişilerde 14 gün öncesinde) doğurganlığı üzerine herhangi bir etki görülmemiştir. Sıçanlarda yapılan bir diğer çalışmada, erkek sıçanlar 30 gün boyunca mg/kg bazında insan dozuna benzer dozlarda amlodipin besilat ile tedavi edilmiştir. Bu durumda plazmada folikül uyarıcı hormon ve testosteron azalmış, sperm yoğunluğu, olgun spermatit ve sertoli hücresi sayısı azalmıştır.

İki yıl boyunca günlük 0,5, 1,25 ve 2,5 mg/kg/gün doz seviyelerini sağlayan konsantrasyonlarla diyetinde amlodipin alan sıçan ve fareler karsinojenisite kanıtı yaşamamıştır. En yüksek doz (farelerde mg/m^2 bazında önerilen maksimum klinik doz olan 10 mg ile benzer iken sıçanlarda iki mislidir) fareler için tolere edilen maksimum doza yakınken sıçanlarda bu durum geçerli değildir. Mutajenisite çalışmaları gen veya kromozom seviyelerinde ilaçla alakalı etkiler ortaya çıkarmamıştır.
* 50 kg hasta ağırlığı baz alınarak.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Kalsiyum karbonat
Mikrokristalin selüloz
Kroskarmelloz sodyum (E468)
Magnezyum stearat
Kolloidal silikon dioksit
Prejelatinize nişasta

Film kaplama:

Opadry® 03G280015 Beyaz
HPMC 2910 / Hipromelloz (6 mPas)
Titanyum dioksit (E171)
Makrogol / PEG (MW 6000)
Magnezyum stearat
Gliserin (gliserol)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1URG83ak1UZW56YnUyRG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25ºC altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

Nemden korumak için şişenin kapağını sıkıca kapatınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Ürünümüz, çocuk koruyuculu kapak ve polipropilen silikajel desikant içeren beyaz opak HDPE şişeler ile ambalajlanır. Bir kutu içerisinde, 30 adet tablet içeren bir şişe ve kullanma talimatı birlikte sunulmaktadır.

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

İmha için özel bir gereklilik bulunmamaktadır.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Saba İlaç Sanayii ve Ticaret A.Ş.
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.
No: 1 34303
Küçükçekmece / İSTANBUL
Tel: 0 212 692 92 92
Faks: 0 212 697 00 24
E-mail: saba@sabailac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2025/55

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04.03.2025

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0ak1URG83ak1UZW56YnUyRG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys