

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

COVERSYL PLUS 10 mg/2.5 mg film kaplı tablet.

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Perindopril arjinin tuzu	10 mg (6.79 mg perindoprile eşdeğer)
İndapamid	2.5 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat	142.66 mg
-------------------	-----------

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Beyaz, yuvarlak film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

COVERSYL PLUS, halen aynı dozlarda ayrı ayrı perindopril ve indapamid kullanan, kan basıncı regülasyonu sağlanan hastalarda esansiyel hipertansiyonun ikame tedavisinde endikedir. (Bkz Bölüm 4.3, 4.4, 4.5, 5.1)

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi: Genel doz tercihen sabahları aç karnına olmak üzere günde tek doz COVERSYL PLUS film kaplı tablettir. (Bkz Bölüm 4.3, 4.4, 4.5, 5.1)

Uygulama şekli: Oral kullanım içindir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği: Ciddi ve orta seviyede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 60 ml/dak) tedavi kontrendikedir.

Normal tıbbi kontrol olarak kreatinin ve potasyumun periyodik takibi gerekir. (Bkz. bölüm 4.4)

Karaciğer yetmezliği: İleri derece karaciğer yetmezliği olan hastalarda tedavi kontrendikedir. Orta seviyede karaciğer yetmezliği olan hastalarda pozolojiyi değiştirmek gerekmez. (Bkz. bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2)

Pediyatrik popülasyon: Perindoprilin çocuklar ve ergenler üzerinde tek başına veya kombinasyon şeklinde etkinliği ve güvenliliği ortaya koyulmamıştır. Bu nedenle COVERSYL PLUS çocuklar ve ergenlik çağındaki gençler tarafından kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon: Yaşlılarda plazma kreatinin seviyesi yaş, kilo ve cinsiyete göre belirlenmelidir. Tedaviye kan basıncı ve böbrek fonksiyonlarının kontrol edilmesinden sonra başlanır (Bkz. bölüm 4.4).

4.3. Kontrendikasyonlar

Perindopril ile ilişkili:

Bu ilaç aşağıdaki durumlarda KESİNLİKLE KULLANILMAMALIDIR:

- Perindopril'e veya herhangi diğer bir ADE inhibitörüne aşırı duyarlılık
- Önceden ADE inhibitör tedavisi ile ilişkili görülen anjiyonörotik ödem (Quinke ödemi) hikayesi
- Kalıtsal veya idiyopatik anjiyonörotik ödem
- Gebelik(Bkz. bölüm 4.4. ve 4.6)
- COVERSYL PLUS'ın aliskiren içeren ilaçlarla birlikte kullanımı, diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği ($GFR < 60 \text{ ml/dak/1.73m}^2$) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz bölüm 4.5 ve 5.1).

İndapamid ile ilişkili:

Bu ilaç aşağıdaki durumlarda KESİNLİKLE KULLANILMAMALIDIR:

- İndapamid veya diğer sülfonamidlere aşırı duyarlılık
- Karaciğer ensefalopatisi
- İleri derece karaciğer yetmezliği
- Hipokalemi
- Genel bir kural olarak, bu ilacın torsades de pointes'e neden olan non-antiaritmik ilaçlarla kombine olarak kullanımı önerilmemektedir (Bkz. bölüm 4.5)
- Emzirme (Bkz. bölüm 4.6)

COVERSYL PLUS ile ilişkili:

- Yardımcı maddelerine karşı aşırı duyarlılık
- Ciddi ve orta seviyede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi $< 60 \text{ ml/ dak}$)

Yeterli terapötik veri bulunmadığı için, COVERSYL 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:

Nötropeni/Agranülositoz Riski:

ADE inhibitörü kullanan hastalarda nötropeni/agranülositoz, trombositopeni ve anemi vakaları rapor edilmiştir. Böbrek fonksiyonları normal olan ve başka komplikasyonlar bulunmayan hastalarda nötropeni çok nadir görülür. Kolajen vasküler hastalığı olan, immünoşüpresan 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 alınmamıştır. Bu tür hastalarda perindopril kullanıldığı takdirde periyodik beyaz kan hücre sayımı yapılması tavsiye edilmektedir ve hastalara herhangi bir enfeksiyon olduğunda (örn. boğaz ağrısı, ateş) hemen bildirmeleri gerektiği anlatılmalıdır.

Hipersensitivite/Anjiyonörotik Ödem (Quincke Ödemi):

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

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

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

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

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

ADE inhibitörü kullanan hastalarda nadiren intestinal anjiyoödem bildirilmiştir. Bu hastalarda karın ağrısı (kusma veya bulantı ile birlikte veya olmaksızın) görülmüştür; bazı vakalarda öncesinde gelişen fasiyal anjiyoödem yoktur ve C-1 esteraz seviyeleri normaldir. Anjiyoödem teşhisi abdominal CT tarama, veya ultrason veya cerrahi müdahale sonucu konulmuş ve ADE

inhibitörü tedavisi kesildikten sonra semptomlar kaybolmuştur. Karın ağrısı şikayeti olan ADE inhibitörü kullanan hastaların ayırıcı tanısına intestinal anjiyoödem dahil edilmelidir.

Desensitizasyon Sırasında Anafilaktik Reaksiyonlar:

Hymenoptera (arı, eşekarası) venom 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 anafilaktik reaksiyonlar:

Dekstran sülfat emilimi yoluyla düşük yoğunlukta lipoprotein aferezi ile diyaliz sırasında ADE inhibitörü alan hastalarda hayatı tehlikeye sokabilecek anafilaktik reaksiyonlar gözlemlenmiştir. Hem ADE inhibitörü tedavisi hem de düşük yoğunlukta lipoprotein aferezi gereken hastalarda en azından geçici olarak ADE inhibitörü tedavisine 24 saat ara vermek bu reaksiyonların meydana gelmesini engellemiştir.

Hemodiyaliz hastaları:

Yüksek geçirgenlikte membran (örn. AN 69®) ile diyaliz sırasında ADE inhibitörü alan hastalarda anafilaktik reaksiyonlar görüldüğü bildirilmiştir. Bu hastaların diyalizinde farklı bir membran veya farklı sınıf bir antihipertansif ilaç kullanılmalıdır.

Potasyum tutucu diüretikler, potasyum tuzları:

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

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

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

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

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

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

Gebelik:

Gebelik sırasında ADE inhibitörü ile tedaviye başlanması önerilmez. ADE inhibitörü ile sürekli tedavinin gerekli görüldüğü haller dışında gebelik planlayan hastalar gebelikte kullanımına ilişkin güvenilirlik profili bulunan alternatif bir antihipertansif ile tedaviye başlamalıdır. Gebelik teşhisi

konduğunda ADE inhibitörü tedavisi hemen kesilmeli ve uygunsuz alternatif tedaviye başlanmalıdır (bkz. bölüm 4.3 ve 4.6).

İndapamid ile ilişkili:

Karaciğer hastalığı bulunan hastalarda tiazid diüretikler ve tiazide bağlı diüretikler karaciğer ensefalopatisine yol açabilir. Bu hastalarda diüretik uygulaması derhal kesilmelidir.

Fotosensitivite:

Tiazid ve tiazide bağlı 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 ışıklardan korunması önerilmektedir.

Özel kullanım önlemleri

Perindopril ve indapamidde ortak:

Böbrek Yetmezliği:

Ciddi ve orta seviyede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 60 ml/dak) tedavi 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 sadece biri ile başlanmalıdır.

Bu hastalarda, güncel tıbbi uygulama, tedavinin 2. haftasından sonra ve terapötik stabilite dönemi boyunca her iki ayda bir, potasyum ve kreatinin seviyelerinin periyodik kontrolü yönündedir. Böbrek yetmezliği daha çok, ileri derecede kalp yetmezliği veya böbrek arter stenozu ile böbrek yetmezliği olan hastalarda gözlemlenmektedir.

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

Hipotansiyon ve Su-Elektrolit Kaybı:

Daha önceden sodyum kaybı (özellikle de böbrek arter stenozu) olan hastalarda ani hipotansiyon riski bulunmaktadır. Bu nedenle araya giren ishal ve kusma nöbetleri ile meydana gelen su ve 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.

Yardımcı maddeler:

COVERSYL PLUS 142,66 mg laktoz monohidrat içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intolerans, Lapp laktaz yetmezliği veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemleri olan hastalarda kullanılmamalıdır.

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 etyoloji düşünülmelidir. Eğer ADE inhibitörü tedavisinin vazgeçilemez olduğu kararına varılmışsa, tedavinin sürdürülmesi düşünülebilir.

Pediyatrik popülasyon:

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

Arteriyel Hipotansiyon ve/veya Böbrek Yetmezliği Riski (Kalp Yetmezliği, Su-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 vakalarda 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 yanıtı göre ayarlanmalıdır.

Bilinen Ateroskleroza Olan Hastalar:

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

Renovasküler Hipertansiyon:

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

Bilinen renal arter stenozu olan veya şüphe edilen hastalarda COVERSYL PLUS kullanımı uygun değildir çünkü tedavi hastanede COVERSYL PLUS'dan daha düşük bir dozla başlatılmalı ve böbrek fonksiyonları ile potasyum düzeyleri yakından izlenmelidir.

Risk Altındaki Diğer Gruplar:

İleri derece kalp yetmezliği olan (Evre IV) hastalarda veya insüline bağımlı diyabeti olan hastalarda (artmış potasyum düzeylerine kendiliğinden eğilim) COVERSYL PLUS kullanımı uygun değildir çünkü 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:

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

Etnik farklılıklar:

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

Ameliyat / anestezi:

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

Aortik veya mitral valf stenozu / hipertrofik kardiyomiopati:

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

Karaciğer yetmezliği:

Nadir olarak ADE inhibitörleri kolestatik sarılık ile başlayan, süratle kötüleşen hepatik nekroza dönüşen ve (bazen) ölüme sonuçlanan sendroma yol açabilir. Bu sendromun mekanizması anlaşılammıştır. ADE inhibitörü kullanan ve sarılık veya hepatik enzimlerinde belirgin artış

görülen hastaların ADE inhibitörü kullanımını kesmeleri ve uygun medikal tedavi görmeleri gerekmektedir (Bkz. bölüm 4.8)

Hiperkalemi:

Perindoprilin de dahil olduğu ADE inhibitörleri ile tedavi gören bazı hastalarda serum potasyumda artış gözlenmiştir. Hiperkalemi gelişmesine neden olan risk faktörleri: böbrek yetmezliği, böbrek fonksiyonlarının bozulması, yaş (>70), diyabet, eklenen olaylar, özellikle dehidrasyon, akut kardiyak dekompanyasyon, metabolik asidoz ve potasyum tutucu diüretikler, potasyum süplemanları veya tuz yerine geçen potasyum içeren ilaçların birlikte kullanımı; veya serum potasyum artışına yol açan başka ilaçlar (örneğin heparin) kullanan hastalar. Özellikle böbrek fonksiyonları sorunlu olan hastalarda potasyum tutucu diüretikler, potasyum süplemanları veya tuz yerine geçen potasyum içeren ilaçların birlikte kullanımı serum potasyum düzeylerinde önemli bir artışa neden olur. Hiperkalemi ciddi, bazen fatal aritmiye yol açabilir. Yukarıda belirtilen ilaçların birlikte kullanımının gerekli görüldüğü durumlarda serum potasyumun düzenli olarak izlenmesi tavsiye edilmektedir (Bkz. bölüm 4.5).

İndapamid ile ilişkili:

Su ve 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, yaşlılar ve sirozlu hastalarda daha sık tekrarlanmalıdır (Bkz. bölüm 4.8 ve 4.9).

Potasyum Düzeyleri:

Tiazid diüretikler ve tiazide bağlı diüretiklerin kullanımı sırasında potasyum kaybı ile birlikte hipokalemi önemli bir tehlikedir. Azalmış potasyum düzeylerinin (< 3.4 mmol/L) ortaya çıkma riski, birden fazla ilaç alıyor olsun veya olmasın, yaşlılar ve beslenme yetmezliği olan hastalar, ödem ve asitli siroz hastaları, koroner hastaları ve kalp yetmezliği bulunan hastalar gibi yüksek riskli hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır. Hipokalemi bu tür vakalarda kalp glikozidlerinin kalp toksisitesini ve ritm bozuklukları riskini artırır.

Uzun QT aralığı ile başvuran hastalar, kaynağı ister konjenital, ister iyatrojenik olsun, artmış risk altındadırlar. Hipokalemi, bradikardide olduğu gibi, ileri derece ritm bozukluklarını, özellikle fatal bir durum olabilen “torsades de 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.

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.

Kan Şekeri:

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

Ürik Asit:

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

Böbrek Fonksiyonları ve Diüretik Fonksiyonlar:

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

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

yaş, yıl olarak

ağırlık, kg olarak

kan kreatinini, mikromol / l olarak ifade edilmektedir.

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

Tedavinin başlangıcında, diüretik kullanımı sonucu oluşan su ve elektrolit 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 yan etkiye yolaçmaz. Bununla beraber, önceden var olan böbrek yetmezliğini kötüleştirebilir.

Atletler:

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Perindopril ve indapamidde ortak:

ÖNERİLMİYEN kombinasyonlar:

Lityum: ADE inhibitörleri ile lityumun birlikte kullanımı sırasında kanda lityum yoğunluğunda ve toksisitede tersine çevrilebilir artışlar bildirilmiştir. Tiazid diüretiklerin ADE inhibitörleri ile birlikte kullanımı da ilerde lityum seviyelerinin ve lityum toksisitesi riskinin artmasına yol açabilir. Perindopril ve indapamid kombinasyonunun lityum ile birlikte kullanılması tavsiye

edilmez ancak kombinasyon kullanımını 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 yapıda olmayan ilaçlar (yüksek dozlarda asetilsalisilik asit dahil): ADE inhibitörleri steroid yapısında olmayan ilaçlar (örn. antiinflamatuar 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 etki ve ortostatik hipotansiyon riski (aditif etki) artar.
- Kortikosteroidler, tetrakosaktidler: antihipertansif etki azalır (kortikosteroidlere bağlı su ve tuz tutulması)
- Diğer antihipertansif maddeler: perindopril/indapamid kombinasyonu ile diğer bir antihipertansif maddenin kullanılması kan basıncının biraz daha düşmesine yol açabilir.

Perindopril ile ilişkili:

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

ÖNERİLMİYEN kombinasyonlar:

- Potasyum tutucu diüretikler (spironolakton, triamteren, tek başına veya kombinasyon halinde, vs), potasyum (tuzları): ADE inhibitörleri diüretiklere bağlı potasyum kaybını azaltır. Spironolakton, triamteren gibi potasyum tutucu diüretikler veya amilorid, potasyum süplemanları veya tuz yerine kullanılan potasyum içeren maddeler serum potasyumda önemli artışlara yol açabilmektedir (öldürücü olabilir). Belgelenmiş hipokalemi nedeniyle birlikte kullanım gerekirse özellikle dikkat edilmeli, serum potasyum düzeyleri sık sık izlenmeli ve elektrokardiyogram (EKG) çekilmelidir.

Kullanımı sırasında özel dikkat gerektiren kombinasyonlar:

- Antidiyabetik ajanlar (insülin, hipoglisemik sülfonilüreler): Kaptopril ve enalapril ile rapor edilmiştir. ADE inhibitörlerinin kullanımı, insülin veya hipoglisemik sülfonilüreleri kullanan

hastalarda hipoglisemi etkilerini artırabilir. Hipoglisemik nöbetlerin ortaya çıkması çok nadirdir (glukoz toleransının artması sonucu insülin gereksiniminin azalması).

Kullanımı sırasında dikkat gerektiren kombinasyonlar:

- Allopurinol, sitostatik veya immünoşüpresan ajanlar, sistemik kortikosteroidler veya prokainamid: ADE inhibitörüne eşlik eden kullanımda, lökopeni riskinin artışına sebep olabilir.
- Anestezikler: ADE inhibitörleri bazı anestezik ilaçların hipotansif etkilerini güçlendirebilmektedir.
- Diüretikler (tiazid veya loop diüretikler): Yüksek doz diüretikler ile ön tedavi terapiye perindopril ile başlandığı takdirde hacim kaybına ve hipotansiyon riskine neden olabilmektedir.
- Altın: Enjekte edilen altın (sodyum orotiomalat) ve beraberinde perindopril dahil ADE inhibitörü 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”e neden olan ilaçlar: Hipokalemi riski nedeniyle indapamid, IA sınıfı anti aritmik maddeler (kinidin, hidrokinidin, dizopiramid), sınıf III anti aritmik maddeler (amiyodaron, dofetilid, ibutilid, bretilyum, sotalol); bazı nöroleptikler (klorpromazin, siyamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin), benzamidler (amisülprid, sülpirid, sültoprid, tiaprid), butirofenonlar (droperidol, haloperidol), diğer nöroleptikler (pimozid); bepridil, cizaprid, difemanil, IV eritromisin, halofantrin, mizolastin, moksifloksasin, pentamidin, sparfloksasin, IV vinkamin, metadon, astemizol, terfenadin gibi diğer maddeler gibi torsades de pointes’e neden olan ilaçlarla birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Düşük potasyum seviyeleri önlenmeli ve gerekirse düzeltilmelidir: QT aralığı izlenmelidir.
- Potasyum düşürücü 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 kalp glikozidlerinin de kullanıldığı hastalarda dikkat edilmelidir. Uyarıcı olmayan laksatifler kullanılmalıdır.
- Kalp glikozidleri: Düşük potasyum düzeyleri kalp glikozidlerinin toksik etkilerini artırır. Potasyum düzeyleri ve EKG yakından izlenmeli ve gerekiyorsa tedavi tekrar gözden geçirilmelidir.

Kullanımı sırasında dikkat gerektiren kombinasyonlar:

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

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 yoktur.

Gebelik dönemi

İçeriğindeki etkin maddelerin gebelik ve laktasyon üzerindeki etkileri nedeniyle gebeliğin ilk trimesterinde COVERSYL PLUS önerilmemektedir. Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde COVERSYL PLUS kontrendikedir.

Perindopril ile ilişkili:

Gebeliğin ilk trimestrinde ADE inhibitörü kullanılması önerilmez (bkz. bölüm 4.4). Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde ADE inhibitörleri kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4).

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

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

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

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

İndapamid ile ilişkili:

Gebeliğin üçüncü trimestrinde uzun süreli tiazide maruz kalınırsa maternal plazma hacmi ve uteroplasental kan akışında azalma ve buna bağlı olarak fetoplazental iskemi ve gelişmede gecikmeye neden olabilir. Ayrıca, doğuma yakın zamanda tiazide maruz kalan yenidoğanlarda nadiren hipoglisemi ve trombositopeni vakaları rapor edilmiştir.

Laktasyon dönemi

COVERSYL PLUS emzirme döneminde kontrendikedir. Emzirmenin ya da COVERSYL PLUS tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin karar verilirken COVERSYL PLUS tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Perindopril ile ilişkili:

Emzirme döneminde perindopril kullanımıyla ilgili mevcut veri bulunmamaktadır. Dolayısıyla emziren kadınlarda perindopril kullanımı önerilmemektedir. Özellikle yenidoğan veya erken doğmuş bebek emziren kadınlarda daha iyi güvenlik profiline sahip alternatif tedavi tercih edilmelidir.

İndapamid ile ilişkili:

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

Üreme yeteneği / Fertilite

Perindopril arjininin fertilite üzerindeki etkisi araştırılmamıştır. Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda oral yoldan günde 10 mg/kg perindopril tert-bütülin veya 25 mg/kg indapamid kullanımında erkekte veya kadın fertilesi üzerinde etkisi gözlemlenmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Perindopril, İndapamid ve COVERSYL PLUS ile ilişkili:

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Perindopril, renin-angiotensin-aldosteron aksını baskılayarak indapamid tarafından ortaya çıkan potasyum kaybını azaltma eğilimindedir. COVERSYL PLUS ile tedavi edilen hastaların %6'sında hipokalemi görülmüştür (potasyum seviyesi < 3.4 mmol/l).

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Trombositopeni, lökopeni/nötropeni, agranülositoz, aplastik anemi, hemolitik anemi. Anemi (Bkz. bölüm 4.4), bazı özel durumlarda (böbrek nakli alan hastalarda, hemodiyaliz hastalarında) ADE inhibitörü kullanan hastalarda görülmüştür.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Hiperkalsemi.

Bilinmiyor: Hipokalemiye neden olan potasyum kaybı; özellikle bazı yüksek risk gruplarında (bkz. Bölüm 4.4), artmış potasyum düzeyleri (genellikle geçicidir), dehidratasyon ve ortostatik hipotansiyona yol açabilen hipovolemi ve azalmış sodyum düzeyleri.

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Ruh halinde dalgalanmalar ya da uyku bozuklukları.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Parestezi, baş ağrısı, sersemlik hissi, vertigo.

Çok seyrek: Zihin karışıklığı.

Bilinmiyor: Senkop.

Göz hastalıkları

Yaygın: Görme bozuklukları.

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Tinnitus.

Kardiyak hastalıklar:

Çok seyrek: Yüksek risk taşıyan hastalarda, muhtemelen aşırı hipotansiyon sonucu, bradikardi, ventriküler taşikardi, atriyal fibrilasyon, angina pectoris ve miyokard enfarktüsü dahil aritmi (Bkz. bölüm 4.4).

Bilinmiyor: Torsade de pointes (potansiyel olarak fatal) (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Ortostatik olan veya olmayan hipotansiyon (Bkz. bölüm 4.4.).

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediyastinal hastalıklar

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

Yaygın olmayan: Bronkospazm.

Çok seyrek: Eozinofilik pnömoni, rinit.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Konstipasyon, ağız kuruluğu, bulantı, kusma, karın bölgesinde ağrı, tat almada bozukluk, diyare, dispepsi.

Çok seyrek: Pankreatit.

Hepatobilyer hastalıklar

Çok seyrek: Sitolitik veya kolestatik hepatit (Bkz. Bölüm 4.4).

Bilinmeyen: Karaciğer yetmezliği vakalarında, hepatik ensefalopatinin başlama olasılığı vardır (Bkz. Bölüm 4.4).

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları

Yaygın: Kurdeşen, kaşıntı, makülopapüler döküntü.

Yaygın olmayan: Yüz, ekstremiteler, dudaklar, muköz membranlar, dil, glottis ve/veya larinkste anjiyonörotik ödem, ürtiker (Bkz. Bölüm 4.4), daha önce alerjik ve astımla bağlantılı reaksiyonlar görülmüş hastalarda genellikle dermatolojik, aşırı duyarlılık reaksiyonları, purpura, akut dissemine lupus eritematozusun olası ağırlaşması.

Çok seyrek: Multiform eritem, toksik epidermik nekroliz, Steven Johnson sendromu.

Fotosensitivite reaksiyon vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Kas ve iskelet sistemi, bağ dokusu, kemik hastalıkları

Yaygın: Kas krampları.

Renal ve üriner hastalıklar

Yaygın olmayan: Renal yetmezlik.

Çok seyrek: Akut böbrek yetmezliği.

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: İktidarsızlık.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Asteni.

Yaygın olmayan: Terleme.

Araştırmalar

Bilinmiyor:

- Elektrokardiyogram uzamış QT aralığı (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5),
- Tedavi süresince ürik asit düzeylerinde ve kan şekeri düzeylerinde artış,
- Artmış karaciğer enzim düzeyleri,
- Tedavinin kesilmesiyle geri dönüşümlü olan, üre ve plazma kreatinin düzeylerinde hafif artış. Bu artış renal arter stenozu bulunan hastalarda, diüretiklerle tedavi edilen arteriyel hipertansiyon durumunda ve böbrek yetmezliği durumlarında daha sık görülür.

Süpheli 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

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

Yapılması gereken ilk müdahale, gastrik lavaj ve/veya aktif kömür ile alınmış olan ilacın hızla atılmasını sağlamaktır, daha sonra da bu konuda uzmanlaşmış bir merkezde sıvı-elektrolit dengesi sağlanmalı ve normale döndürülmelidir.

Eğer belirgin hipotansiyon varsa, hastanın başı biraz aşağıda olacak şekilde sırtüstü yatırılması uygun olur. Eğer gerekiyorsa İV izotonik salin infüzyonu veya diğer hacim genişletici tedaviler uygulanabilir.

Perindopril'in aktif formu olan perindoprilat diyaliz edilebilir (Bkz. Bölüm 5.2).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Perindopril ve Diüretikler

ATC kodu: C09BA04

Etki mekanizmaları:

COVERSYL PLUS, bir ADE inhibitörü olan, perindopril arjinin tuzu ile bir klorosülfamid diüretik olan indapamid kombinasyonudur. Farmakolojik özellikleri her iki bileşenin ayrı ayrı özelliklerinin yanı sıra iki ürün birlikte kullanıldığında ortaya çıkan aditif, sinerjik etki ile oluşmaktadır.

Perindopril ile ilişkili:

Perindopril, bir ADE (anjiyotensin dönüştürücü enzim) inhibitörüdür. Bu enzim, anjiyotensin I'in, vazokonstriktör bir madde olan anjiyotensin II'ye dönüşmesini sağlar; ek olarak, anjiyotensin II adrenal korteksten aldosteron salınımını uyarır ve vazodilatatör bir madde olan bradikininin inaktif heptapeptidlere yıkımını sağlar.

Bunun sonucunda:

- aldosteron salgısında azalma olur,
- aldosteronun negatif "feedback" etkisi ortadan kalktığından plazma renin aktivitesinde artış ortaya çıkar,
- özellikle kaslardaki ve böbrekteki damarlar üzerinde seçici etkisi ile total periferik dirençte azalma oluşur ve kronik tedavide eşlik eden su ve tuz tutulması veya refleks taşikardi görülmez. Perindopril'in antihipertansif etkisi, düşük veya normal renin konsantrasyonuna sahip hastalar üzerinde de ortaya çıkar.

Perindopril, aktif metaboliti perindoprilat üzerinden etki gösterir. Diğer metabolitleri inaktiftir.

Perindopril aşağıdaki mekanizmalarla kalbin iş yükünü azaltır:

- muhtemelen prostaglandin metabolizması üzerindeki değişikliklerle, venler üzerinde vazodilatatör etki: ön-yükte azalma,
- total periferik dirençte azalma: ard-yükte azalma.

Kalp yetmezliği olan hastalar üzerinde yürütülen çalışmalar aşağıdakilerin gerçekleştiğini göstermiştir:

- sol ve sağ ventriküler dolun basıncında bir azalma,
- total periferik vasküler dirençte bir azalma,
- kardiyak "output"ta bir artış ve kardiyak 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.

Antihipertansif etkinin özellikleri:

COVERSYL PLUS ile ilişkili:

COVERSYL PLUS, yaşı ne olursa olsun hipertansif hastalarda, yatar veya ayakta pozisyonda diastolik ve sistolik arter kan basıncı üzerinde, doza bağımlı bir antihipertansif etki gösterir.

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

PICXEL çalışmasında LVH'lı (sol ventriküler kütle indeksi (LVMI) erkeklerde $> 120 \text{ g/m}^2$, kadınlarda $> 100 \text{ g/m}^2$ olarak tanımlanmış) hipertansif hastalar bir yıllık tedavi süresince günde bir kez 2 mg perindopril tert-bütülin (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-bütülin (10 mg perindopril arjinine karşılık)/indapamid 2.5 mg veya 40 mg enalapril kadar yükseltilebilir. Deneklerden yalnız %34'ü 2 mg perindopril tert-bütülin (2.5 mg perindopril arjinine karşılık)/0.625 mg indapamid ile tedaviye devam etmiştir (%20 enalapril 10 mg).

Tedavi sonunda LVMI, tüm randomize hasta popülasyonunda, perindopril/indapamid grubunda (-10.1 g/m^2) enalapril grubuna (-1.1 g/m^2) oranla önemli ölçüde azalmıştır. LVMI değişikliğinde gruplar arası fark -8.3 'tür (%95 CI $(-11.5, -5.0)$, $p<0.0001$).

Perindopril 8 mg (10 mg perindopril arjinine karşılık)/indapamid 2.5 mg dozunun LVMI'ye daha iyi etkisi olmuştur.

Kan basıncına göre randomize popülasyonda tahmini ortalama gruplar arası fark, perindopril/indapamid grubu lehine, sistolik kan basıncı için -5.8 mmHg (%95 CI $(-7.9, -3.7)$, $p<0.0001$) ve diastolik kan basıncı için -2.3 mmHg (%95 CI $(-3.6, -0.9)$, $p=0.0004$).

Perindopril ile ilişkili:

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

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

24. saatte de ADE üzerinde yüksek düzeyde, yaklaşık %80 rezidüel baskılama mevcuttur.

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

Tedavinin kesilmesinin herhangi bir rebound etkisi yoktur.

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

Gerekirse tiazid grubu bir diüretik ilavesi aditif sinerji yaratır.

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

İndapamid ile ilişkili:

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

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

İndapamid, sol ventrikül hipertrofisini geriletir.

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

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

- lipid metabolizması üzerinde (trigliseridler, , HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol) 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 inhibitörünün bir anjiyotensin II reseptör blokeriyle kombine kullanımı incelemiştir.

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

Bu çalışmalar, renal ve/veya kadiyovasküler sonlanımlar ve mortalite üzerinde anlamlı yarar göstermemiş, monoterapi ile kıyaslandığında hiperkalemi, akut böbrek hasarı ve/veya hipotansiyon riskinin arttığı gözlenmiştir. Benzer farmakodinamik özellikleri dikkate alındığında, bu sonuçlar diğer ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri için de anlamlıdır.

Bu nedenle ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri diyabetik nefropati bulunan hastalarda birlikte kullanılmamalıdır.

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

COVERSYL PLUS ile ilişkili:

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

Perindopril ile ilişkili:

Emilim:

Perindopril oral yoldan hızla emilir. Doruk konsantrasyonuna 1 saat içinde erişilir. Perindoprilin plazma yarı ömrü 1 saate eşittir.

Dağılım:

Serbest perindoprilatın dağılım hacmi yaklaşık 0.2 l/kg'dur. Perindoprilatın plazma proteinlerine, özellikle ADElere bağlanma oranı %20'dir, ancak konsantrasyona bağlıdır.

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

Eliminasyon:

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

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

Hastalardaki karakteristik özellikler:

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

Perindoprilatın diyalizle klerensi 70 ml/dakikadır.

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

İndapamid ile ilişkili:

Emilim:

İndapamid sindirim sisteminden hızla ve tamamen emilir.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

Eliminasyon yarılanma ömrü 14 ila 24 saat arasındadır (ortalama 18 saat). Tekrarlanan dozlar birikime yol açmaz. Atılım, inaktif metabolitler halinde temel olarak idrar (%70) ve dışkı yolu ile (%22) gerçekleşmektedir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum: Yoktur

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda indapamid farmakokinetiği değişmez.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

COVERSYL PLUS'ın toksisitesi, bileşenlerinden az miktarda yüksektir. Sıçanda böbrek manifestasyonlarının artmadığı görülmektedir. Bununla beraber kombinasyon köpeklerde gastrointestinal toksisite oluşturmaktadır. Buna ek olarak, sıçanlarda anne üzerindeki toksik etkilerin (perindopril ile karşılaştırıldığında) artmış olduğu görülmüştür. Yine de kullanılan terapötik dozlarla karşılaştırıldığında yan etkiler çok belirgin bir güvenilirlik aralığına karşılık gelen dozlarda ortaya çıkmaktadır.

Perindopril ile ilişkili:

Kronik oral toksisite çalışmalarında (sıçan ve maymunlar), hedef organ olan böbrekte düzeltilbilir hasar gözlenmiştir.

In vitro veya *in vivo* çalışmalarda mutajenite görülmemiştir.

Reproduksiyon toksikolojisi çalışmalarında (sıçan, fare, tavşan ve maymun) embriyotoksisite veya teratojenisite belirtisine rastlanmamıştır. Yine de, ADE inhibitörlerinin, sınıf olarak, fetal ölümlerle sonuçlanan geç fetal gelişim etkilerini indüklediği kanıtlanmıştır. Kemirgen ve tavşanlarda konjenital etkiler; renal lezyonlar, perinatal ve postnatal mortalitede artış görülmüştür.

Sıçan ve fareler üzerinde yapılan uzun dönem çalışmalarda karsinojenisite görülmemiştir.

İndapamid ile ilişkili:

Oral yoldan değişik hayvan türlerine uygulanan yüksek dozlar (terapötik dozun 40 ile 8000 katı) indapamidin diüretik özelliklerinin şiddetlendiğini göstermiştir. İntravenöz veya intraperitonel yoldan uygulanan indapamid ile yapılan akut toksisite çalışmalarında başlıca zehirlenme semptomları indapamidin farmakolojik etkisine bağlıdır, yani bradipne ve periferel vazodilatasyondur.

İndapamidin mutajenik ve karsinojenik özellikleri bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat

Magnezyum stearat (E470B)

Maltodekstrin

Silis, koloidal anhidrik (E551)

Sodyum nişasta glikolat (tip A)

Gliserol (E422)

Hipromelloz (E464)
Makrogol 6000
Titanyum dioksit (E171)

6.2. Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3. Raf mr

Raf mr 36 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.
Nemden korumak için kutuyu sıkıca kapalı tutunuz.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

Düşük yoğunlukta polietilen akış azaltıcısı bulunan ve desikant jel içeren düşük yoğunlukta polietilen kapaklı polipropilen tüpte 30 film kaplı tablet.

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

“Tıbbi rnlerin Kontrolü Yönetmeliđi” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

LES LABORATOIRES SERVIER – FRANSA lisansı ile,
Servier İlaç ve Araştırma A.Ş.
Beybi Giz Kule, Meydan Sok. No. 1 Kat: 22-23-24
34398 Maslak, İstanbul
Tel : 0212 329 14 00
Faks : 0212 290 20 30

8. RUHSAT NUMARASI

2017/652

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.09.2017
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'N YENİLENME TARİHİ