

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BİPRETERAX 5 mg/1.25 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF ve KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Perindopril arjinin tuzu 5 mg (3.395 mg perindoprile karşılık)
İndapamid 1.25 mg.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 71.33 mg
Sodyum Nişasta Glikolat 2.7 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Beyaz, çubuk şeklinde tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Esansiyel hipertansiyonda. BİPRETERAX, tek başına perindopril ile kontrol altına alınamayan kan basıncının olduğu hastalarda endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji: Kan basıncının Preterax 2.5 mg/0.625 mg ile kontrol edilemediği durumlarda BİPRETERAX kullanılabilir. Klinik olarak uygun olduğu durumlarda, monoterapiden doğrudan BİPRETERAX'a geçiş yapılabilir. Mümkün ise, bireysel doz titrasyonu tavsiye edilmektedir.

Uygulama sıklığı ve süresi: Genel doz tercihen sabahları aç karnına olmak üzere günde tek doz BİPRETERAX'tır.

Uygulama şekli: Oral kullanım içindir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

İleri derece böbrek yetersizliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 30 ml/dak) tedavi kontrendikedir.

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

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

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

Karaciğer yetmezliği:

İleri derece karaciğer yetmezliği olan hastalarda tedavi kontrendikedir.

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

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriyatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

Perindopril ile ilişkili:

Bu ilaç aşağıdaki durumlarda **KESİNLİKLE KULLANILMAMALIDIR:**

- Perindopril'e veya herhangi diğer bir ADE inhibitörüne aşırı duyarlılık
- Önceden anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitör tedavisi ile ilişkili görülen anjiyotik ödem (Quincke ödemi) hikayesi
- Kalıtsal veya idiyopatik anjiyotik ödem
- Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde (bakınız bölüm 4.6)

İndapamid ile ilişkili:

Bu ilaç aşağıdaki durumlarda **KESİNLİKLE KULLANILMAMALIDIR:**

- İndapamid veya diğer sülfamidlere aşırı duyarlılık
- İleri derece böbrek yetersizliği (kreatinin klerensi < 30 ml/dak)
- Karaciğer ansefalopatisi
- İleri derece karaciğer yetersizliği
- Düşük potasyum düzeyleri (hipokalemi)
- Genel bir kural olarak, bu ilacın torsades de pointe'ye neden olan non-antiaritmik ilaçlarla kombine olarak kullanımı önerilmemektedir (bakınız bölüm 4.5)
- Emzirme (bakınız bölüm 4.6)

BİPRETERAX ile ilişkili:

- Yardımcı maddelerine karşı aşırı duyarlılık

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

- diyaliz hastalarında
- tedavi edilmemiş dekompanse kalp yetersizliği 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. (bakınız bölüm 4.5).

Perindopril ile ilişkili:

İmmüno-Depresif Hastalarda Nötropeni/Agranülositoz Riski:

Nötropeni riski doza ve hasta türüne bağlı görülmekte ve hastanın klinik durumuna göre değişmektedir. Bu durum komplikasyon sergilemeyen hastalarda çok nadir rastlansa da, sistemik lupus eritematozus veya skleroderma gibi kollajen vasküler rahatsızlığına ve immünosüpresif ilaçlar ile tedaviye bağlı olarak çeşitli seviyelerde böbrek yetersizliği olan hastalarda görülebilmektedir. Bu risk anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile tedavi kesildiğinde sona ermektedir.

Önceden belirlenmiş dozlara kesin bir biçimde uyulmasının, bu olayların başlamasını önlemenin en iyi yolu olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, bu tür hastalara anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü uygulanması gerekli ise, risk/yarar oranı dikkatle değerlendirilmelidir.

Anjiyonörotik Ödem (Quincke Ödemi):

Perindopril'in de aralarında bulunduğu anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda, nadiren yüzde, ekstremitelerde, dudaklarda, dilde, glottiste ve/veya larinkste anjiyonörotik ödem görülebildiği bildirilmiştir. Böylesi vakalarda perindopril tedavisi derhal kesilmeli ve hasta ödem ortadan kaybolana dek yakın gözlem altına alınmalıdır.

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

Bu hastalarda daha sonra da anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü tedavisinden kaçınılmalıdır (bakınız bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Önceden anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitör tedavisi ile ilişkili olmayan Quincke ödemi öyküsü bulunan hastalarda da anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü tedavisi ile Quincke ödemi oluşma riski yüksektir.

Desensitizasyon Sırasında Anafilaktik Reaksiyonlar

Nadir olarak, himenoptema (arı, eşekarısı) venom desensitizasyonu uygulanan hastalarda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile tedavi sırasında hayatı tehlikeye sokabilecek anafilaktik reaksiyonlar gözlemlenmiştir. Desensitizasyon uygulanan alerji hastalarında anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü çok dikkatli olarak başlatılmalı ve venom immünoterapisi uygulanan hastalarda kullanılmamalıdır.

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

Diyaliz Membranına Maruz Kalan Hastalardaki Anafilaktik Reaksiyonlar:

Yüksek geçirgenlikte membranlı ya da dekstran sülfat emilimi yoluyla düşük yoğunlukta lipoprotein aferezi ile dializ sırasında anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü alan hastalarda hayatı tehlikeye sokabilecek anafilaktik reaksiyonlar gözlemlenmiştir. Bu hastalarda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ile tedavi yapılmamalıdır.

Hem anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü tedavisi hem de düşük yoğunlukta lipoprotein aferezi gereken hastalarda en azından geçici olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü tedavisine 24 saat ara vermek bu reaksiyonların meydana gelmesini engellemiştir.

Potasyum tutucu diüretikler, potasyum tuzları:

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

İndapamid ile ilişkili:

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

Sültoprid:

İndapamid ile sültoprid kombinasyonu genel olarak tavsiye edilmemektedir (bakınız bölüm 4.5)

Özel kullanım önlemleri

Perindopril ve indapamidde ortak:

Böbrek Yetmezliği:

İleri derece böbrek yetersizliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30 ml/dak'nın altında olduğu) kontrendikedir.

Önceden bariz böbrek lezyonu bulunmamasına rağmen, biyolojik tarama sonucu fonksiyonel böbrek yetersizliği tespit edilen bazı hipertansif hastalarda tedavi kesilmeli ve daha sonra tedaviye tekrar ya düşük bir dozla yada bileşenlerinin biri ile başlanmalıdır.

Bu hastalarda, güncel tıbbi uygulama, tedavinin 2. haftasından sonra ve terapötik stabilite dönemi boyunca her iki ayda bir, potasyum ve kreatinin seviyelerinin periyodik kontrolü yönündedir.

Böbrek yetersizliği daha çok, ileri derecede kalp yetersizliği veya böbrek arter stenozu ile böbrek yetersizliği olan hastalarda gözlemlenmektedir.

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

Hipotansiyon ve Su-Tuz Kaybı

Daha önceden sodyum kaybı (özellikle de böbrek arter stenozu) olan hastalarda ani hipotansiyon riski bulunmaktadır.

Araya girebilecek bir ishal veya kusma ile kolayca gelişebileceğinden, hasta su ve tuz kaybının klinik belirtileri açısından sistematik olarak izlenmelidir. Böyle 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 diyabetli veya böbrek yetersizliği olan hastalarda potasyum düzeylerinin düşmesini engellemez. Diüretik içeren bütün antihipertansif ilaçlarla olduğu gibi, plazma potasyum düzeylerinin düzenli olarak izlenmesi gereklidir.

Yardımcı maddeler:

BİPRETERAX 71.33 mg laktöz monohidrat içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intolerans, Lapp laktaz yetersizliği veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemleri olan hastalarda kullanılmamalıdır.

BİPRETERAX 2.7 mg sodyum nişasta glikolat içermektedir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Perindopril ile ilişkili:

Öksürük:

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitör kullanımı ile kuru bir öksürük ortaya çıkabildiği bildirilmiştir. Bu, ilacın verildiği sürece devam eden ve ilaç kesilince kaybolan bir öksürüktür.

Bu semptomun varlığında iyatrojenik bir etyoloji düşünölmelidir. Eğer anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü tedavisinin vazgeçilemez olduğu kararına varılmışsa, tedavinin sürdürölmesi düşünölebilir.

Pediyatrik popölasyon:

Çocuklar ve ergenlik çağındaki gençler üzerinde perindopril'in tek başına veya kombinasyon şeklinde etkinliği ve güvenilirliği ortaya konmamıştır.

Arteriyel Hipotansiyon ve/veya Böbrek Yetersizliği Riski (Kalp Yetersizliği, Su-Tuz Kaybı, vs. Olan Hastalarda):

Belirgin su-tuz kaybı durumlarında (katı tuz kısıtlayıcı rejim veya uzamış diüretik tedavisi), başlangıçtaki kan basıncı düşük olan hastalarda, renal arter stenozu olan hastalarda, konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda veya ödemli ve asitli sirozda renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminde belirgin uyarılma gözlenmiştir.

Bu nedenle, bu sistemin bir anjiyotensin dönüştürücü enzim 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 yetersizliği 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 olgularda tedavi daha düşük doz ile başlamalı ve yavaş yavaş artırılmalıdır.

Geriyatrik popölasyon:

Tedaviye başlanmadan önce böbrek fonksiyonları ve potasyum düzeyleri incelenmelidir. Başlangıç dozu, özellikle su-tuz kaybı olan hastalarda, kan basıncında ortaya çıkabilecek ani düşüşü önlemek için, kan basıncındaki yanıtı göre ayarlanmalıdır.

Bilinen Ateroskleroza Olan Hastalar:

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

Renovasküler Hipertansiyon:

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

Bilinen renal arter stenozu olan veya şüphe edilen hastalara BİPRETERAX yazıldığı durumlarda bazı hastalarda tedavinin kesilmesi ile düzelecek bir böbrek yetersizliği gelişebileceğinden, tedavi hastanede daha düşük bir dozla başlatılmalı ve böbrek fonksiyonları ile potasyum düzeyleri yakından izlenmelidir.

Risk Altındaki Diğer Gruplar:

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

Anemi:

Böbrek transplantasyonu geçirmiş veya diyalize girmekte olan hastalarda, hemoglobin düzeylerinde düşüşle birlikte (ki başlangıç değerleri yüksek olduğundan düşüş daha da belirgin olacaktır) anemi görülmüştür. Bu etkinin doza bağımlı olduğu düşünülmektedir, ancak anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin etki mekanizmasına bağlı olabilir.

Bu azalma hafiftir, 1-6 ay içinde gelişir ve sonra stabil kalır. Tedavinin kesilmesiyle geri dönüşümlüdür. Böyle hastalarda düzenli hematolojik incelemeler yapılarak tedaviye devam edilebilir.

Operasyonlar:

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, özellikle uygulanan anestetik hipotansiyon potansiyeline sahip bir ajan ise anestezi verildiğinde hipotansiyona yol açabilirler. Bu nedenle, perindopril gibi uzun etkili anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin mümkünse operasyondan önceki akşam kesilmesi önerilmektedir.

Aortik stenoz / hipertrofik kardiyomyopati:

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

Karaciğer yetmezliği:

Nadir olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri kolestatik sarılık ile başlayan, süratle kötüleşen hepatik nekroza dönüşen ve bazen ölümle sonuçlanan sendroma yol açabilir. Bu sendromun mekanizması anlaşılamamıştır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri kullanan ve sarılık veya hepatik enzimlerinde belirgin artış görülen hastaların anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü kullanımını kesmeleri ve uygun medikal tedavi görmeleri gerekmektedir (bakınız bölüm 4.8)

Hiperkalemi:

Perindoprilin de dahil olduğu anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile tedavi gören bazı hastalarda potasyum serumunda artış gözlenmiştir. Böbrek yetmezliği, kontrol edilemeyen şeker hastalığı olan veya potasyum tutucu diüretikler, potasyum süplemanları veya tuz yerine geçen potasyum içeren ilaçlar kullanan veya potasyum serumu artışına yol açan ilaçlar (örneğin heparin) kullanan hastalarda hiperkalemi gelişme riski vardır. Yukarıda belirtilen ilaçların birlikte kullanımının uygun bulunduğu durumlarda potasyum serumunun düzenli olarak izlenmesi tavsiye edilmektedir. Potasyum plazma seviyelerinin yükselmesi halinde ilaç genellikle tavsiye edilmez.

İndapamid ile ilişkili:

Su ve Tuz Dengesi:

Sodyum Düzeyleri:

Sodyum düzeyleri tedaviye başlanmadan önce ve daha sonra da düzenli aralıklarla ölçülmelidir. Bütün diüretik tedavileri sodyum düzeylerinde düşüşe neden olabilir ve bu durum ciddi sonuçlar doğurabilir. Başlangıçta sodyum azalması asemptomatik olabilir, bu nedenle düzenli aralarla ölçülmesi önemlidir. Bu ölçümler, yaşlı veya sirozlu hastalar gibi daha yüksek risk altındaki hastalarda daha sık tekrarlanmalıdır (bakınız bölüm 4.8 ve 4.9).

Potasyum Düzeyleri:

Tiazid diüretikler ve ilişkili maddelerin kullanımı sırasında potasyum kaybı ile birlikte düşmüş potasyum düzeyleri önemli bir tehlikedir. Azalmış potasyum düzeylerinin (< 3.4 mmol/L) ortaya çıkma riski, birden fazla ilaç alıyor olsunlar veya olmasınlar, yaşlılar ve beslenme yetersizliği olan hastalar, ödem ve asitli siroz hastaları, koroner hastaları ve kalp yetersizliği bulunan hastalar gibi yüksek riskli hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır. Böyle hastalarda azalmış potasyum düzeyleri, kalp glikozidlerinin kalp toksisitesini ve ritm bozuklukları riskini artırır.

Uzun QT aralığı ile başvuran hastalarda bunun kaynağı ister konjenital, ister iyatrojenik olsun, artmış risk altındadırlar. Düşük potasyum düzeyleri, bradikardide olduğu gibi, ileri derece ritm bozukluklarını, özellikle fatal bir durum olabilen “torsades de pointe”yi ortaya çıkaran bir faktör olabilir.

Bütün hastalarda potasyum düzeylerinin çok sık takibi gereklidir. Plazma potasyum düzeylerinin ilk ölçümü tedavinin başlanmasından sonraki ilk hafta içinde yapılmalıdır. Eğer düşük potasyum düzeyi saptanırsa, bu düzeltilmeyi gerektirir.

Kalsiyum Düzeyleri:

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

$Cl_{Cr} = (140 - \text{yaş}) \times \text{ağırlık} / 0.814 \times \text{kan kreatinini}$
yaş, yıl olarak
ağırlık, kg olarak
kan kreatinini, mikromol / l olarak ifade edilmektedir.

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

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

Atletler:

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

Uzun QT sendromu/Torsades de Pointes:

Uzun QT sendromu/Torsades de Pointes'e neden olabilir. Bu nedenle tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzamış QT sendromu veya Torsades de Pointes hastalarında kullanılmamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Perindopril ve indapamidde ortak:

ÖNERİLMİYEN kombinasyonlar:

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

Kullanımı sırasında özel dikkat gerektiren kombinasyonlar:

- Baklofen :Antihipertansif etkinin belirginleşmesi. Gerekirse kan basıncının izlenmesi ve antihipertansif dozunun ayarlanması.

- Steroid içermeyen antienflamatuvar tıbbi ürünler (yüksek dozlarda asetilsalisilik asit dahil): bazı hastalarda steroid içermeyen antienflamatuvar tıbbi ürünlerin kullanımı diüretik, natriüretik ve antihipertansif etkileri azaltabilir. Yaşlı ve dehidrate hastalarda akut böbrek yetersizliği riski vardır bu nedenle tedavi başlangıcında böbrek fonksiyonlarının yakından izlenmesi tavsiye edilmektedir. Hastaların yeterli sıvı alımı sağlanmalıdır.

Kullanımı sırasında dikkat gerektiren kombinasyonlar:

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

Perindopril ile ilişkili:

ÖNERİLMİYEN kombinasyonlar:

- Potasyum tutucu diüretikler (spironolakton, triamteren, tek başına veya kombinasyon halinde, vs), potasyum (tuzları): anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri diüretiklere bağlı potasyum kaybını azaltır. Spironolakton, triamteren gibi potasyum tutucu diüretikler veya amilorid, potasyum süplemanları veya tuz yerine kullanılan potasyum içeren maddeler potasyum serumunda önemli artışlara yol açabilmektedir (öldürücü olabilir). Belgelemiş hipokalemi nedeniyle beraber kullanım gerekliyse özellikle dikkat edilmeli, potasyum serumu sık sık izlenmeli ve elektrokardiyogram (EKG) çekilmelidir.

Kullanımı sırasında özel dikkat gerektiren kombinasyonlar:

- Antidiyabetik ajanlar (insülin, hipoglisemik sulfonilüreler): Kaptopril ve enalapril ile rapor edilmiştir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kullanımı, insülin veya hipoglisemik sulfonilüreleri kullanan hastalarda hipoglisemi etkilerini artırabilir. Hipoglisemik epizodların ortaya çıkması nadirdir (glükoz toleransında artma sonucu insülin gereksiniminin azalması).

Kullanımı sırasında dikkat gerektiren kombinasyonlar:

- Allopurinol, sitostatik veya immünosüpresan ajanlar, kortikosteroidler (sistemik yol) veya prokainamid: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörüne eşlik eden kullanımda, lökopeni riskinin artmasına sebep olabilir.
- Anestezikler: Anjiyotensin dönüştürücü enzim 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.

İndapamid ile ilişkili:

ÖNERİLMİYEN kombinasyonlar:

- Sultoprid: artan ventriküler aritmi riski, özellikle torsades de pointes (hipkalemi bu advers etkinin oluşmasını mümkün kılar) (Bakınız bölüm 4.4)

Kullanımı sırasında özel dikkat gerektiren kombinasyonlar:

- “Torsades de pointes” oluşturan 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), benzmidler (amisülprid, sülpirid, tiaprid), butirofenonlar (droperidol, haloperidol), diğer nöroleptikler (pimozid); bepridil, cizaprid, difemanil, IV eritromisin, halofantrin, mizolastin, moksifloksasin, pentamidin sparfloksasin, IV vinkamin, metadon, astemizol, terfenadin gibi diğer maddeler gibi torsades de pointes’e neden olan ilaçlarla birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır. (astemizol, bepridil, eritromisin i.v., , pentamidin, sultoprid, terfenadin, vinkamin). Düşük potasyum seviyeleri önlenmeli ve gerekirse düzeltilmelidir: QT aralığı izlenmelidir.
- Potasyum düşürücü ajanlar: amfoterisin B (IV yolla verilen), glukokortikoidler ve mineralokortikoidler (sistemik yolla verilen), tetrakosaktid, uyarıcı laksatifler: Düşük potasyum düzeyleri riski artar (aditif etki).Potasyum düzeylerinin yakından izlenmesi ve gerekiyorsa düzeltilmesi; özellikle kalp glikozidlerinin de kullanıldığı hastalarda dikkat edilmelidir. Uyarıcı olmayan laksatifler kullanılmalıdır.
- Kalp glikozidleri: Düşük potasyum düzeyleri kalp glikozidlerinin toksik etkilerini artırır. Potasyum düzeylerinin ve EKG’nin yakından izlenmesi ve (gerekiyorsa) tedavinin tekrar gözden geçirilmesi.

Kullanımı sırasında dikkat gerektiren kombinasyonlar:

- Metformin: Metformin tarafından ortaya çıkarılan, muhtemelen diüretiklerle özellikle de kulp diüretikleri ile ilişkili fonksiyonel böbrek yetersizliğine bağlı 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: Diüretiklerle oluşabilecek dehidratasyon varlığında, özellikle yüksek dozlarda iyot bazlı kontrast maddeler kullanılırsa, artmış böbrek yetersizliği riski söz konusudur.İyot bazlı kontrast maddeler uygulanmadan önce yeterli sıvı alımı sağlanmalıdır.
- Kalsiyum (tuzları): İdrarla kalsiyum atılımının azalmasına bağlı olarak kalsiyum düzeylerinde artış riski.
- Siklosporin: Dolaşımdaki siklosporin düzeylerinde değişiklik olmaksızın, hatta su ve tuz kaybı da olmaksızın, artmış kreatinin düzeyleri riski.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gegelik kategorisi: X
BİPRETERAX gebelik döneminde kontrendikedir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi

BİPRETERAX'ın gebeliğin ilk trimestrinde kullanılması önerilmez. Planlanan veya gerçekleşmiş bir gebelik varsa en kısa zamanda alternatif tedaviye başlanmalıdır. İnsanlar üzerinde uygun ve kontrollü çalışmalar gerçekleştirilmemiştir ancak ilk trimesterde maruz kalan sınırlı sayıda vakada aşağıda tanımlandığı gibi insanda fetotoksisite ile tutarlı herhangi bir malformasyon gözlemlenmemiştir.

BİPRETERAX gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde kontrendikedir (bakınız bölüm 4.3). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü gebe kadınlara uzun süre verildiğinde fetotoksisite (böbrek fonksiyonlarında azalma, oligohidramnios, kafatası kemik oluşumunda gecikme) ve neonatal toksisiteye (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) neden olur.

Gebeliğin üçüncü trimesterinde uzun süre tiazide maruz kalındığında maternal plazma hacmi ve uteroplental kan akışında düşüş olur ve bu da fetusta fetoplental iskemi ve büyümede gecikmeye neden olabilir. Ayrıca yakın zamanda maruz kalan yeni doğmuş bebeklerde nadir hipoglisemi ve trombositopeni vakaları bildirilmiştir.

Gebeliğin ikinci trimestrinde BİPRETERAX'a maruz kalınmışsa böbrek fonksiyonlarının ve kafatasının ultrason ile kontrol edilmesi tavsiye edilir.

Laktasyon dönemi

BİPRETERAX laktasyon döneminde kontrendikedir.

Perindoprilin anne sütüne salgılanıp salgılanmadığı bilinmemektedir.

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

Emzirme dönemi süresince her iki maddeye bağlı olarak ciddi advers etkiler görülebileceğinden annenin tedavisindeki önemine göre emzirme veya tedavi sonlandırılmalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite

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

4.7. Araç ve makina kullanımı üzerindeki etkiler

Perindopril, İndapamid ve BİPRETERAX ile ilişkili:

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Perindopril, renin-anjiyotensin-aldosteron aksını baskılayarak indapamid tarafından ortaya çıkan potasyum kaybını azaltma eğilimindedir. BİPRETERAX ile tedavi edilen hastaların %4'ünde 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 lenfatik sistem hastalıkları

Çok seyrek:

- Trombositopeni, lökopeni, agranülositoz, aplastik anemi, hemolitik anemi
- Anemi (Bakınız Özel uyarılar ve kullanım önlemleri), bazı durumlarda (böbrek nakli alan hastalarda, hemodiyaliz hastalarında) anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü kullanan hastalarda görülmüştür.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan:

- Parestezi, baş ağrısı, asteni, sersemlik hissi, duygulanım dalgalanmaları ve/veya uyku bozuklukları.

Kardiyovasküler sistem hastalıkları

Yaygın olmayan:

- Ortostatik olan veya olmayan hipotansiyon (Bakınız Özel uyarılar ve kullanım önlemleri)

Solunum sistemi, göğüs ve mediastinal hastalıklar

Yaygın:

- Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü kullanımında kuru öksürük bildirilmiştir. Sürekli devam etmesi ve tedavi sona erdiğinde kesilmesiyle kendini belli etmektedir. Bu semptom görüldüğünde iyatrojenik etiyojoloji düşünülmektedir

Gastrointestinal sistem hastalıkları

Yaygın:

- Konstipasyon, ağız kuruluğu, bulantı, epigastrik ağrı, anoreksi, karın bölgesinde ağrı, tat almada bozukluk

Çok seyrek:

- pankreatit

Karaciğer yetmezliği vakalarında, hepatic ensefalopatinin başlama olasılığı vardır (bakınız Kontrendikasyonlar ve Özel uyarılar ve kullanım önlemleri)

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları

Yaygın olmayan:

- Daha önce alerjik ve astımla bağlantılı reaksiyonlar görülmüş hastalarda genellikle dermatolojik, aşırı duyarlılık reaksiyonları
- Makülopapüler döküntü, purpura, akut dissemine lupus eritematozusun olası ağırlaşması
- Deri döküntüsü

Çok seyrek:

- anjiyonörotik ödem (Quincke ödemi) (Bakınız Özel uyarılar ve kullanım önlemleri)

Kas ve iskelet sistemi, bağ dokusu, kemik hastalıkları

Yaygın olmayan:

- Kramp

İncelemeler:

- Potasyum kaybı ve risk altındaki bazı popülasyonlarda potasyum düzeylerinde ciddi azalma (bakınız, özel kullanım önlemleri).
- Dehidratasyon ve ortostatik hipotansiyona yol açabilen hipovolemi ve azalmış sodyum düzeyleri.
- Tedavi süresince ürik asit düzeylerinde ve kan şekerinde yükselme

- Tedavinin kesilmesiyle geri dönüşümlü olan, üre ve plazma kreatinin düzeylerinde hafif yükselme. Bu artış renal arter stenozu bulunan hastalarda, diüretiklerle tedavi edilen arteriyel hipertansiyon durumunda ve böbrek yetersizliği varlığında daha sık görülür.
- Artmış potasyum düzeyleri, genellikle geçicidir.

Yaygın olmayan:

- artmış plazma kalsiyum düzeyleri

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı durumunda görülmesi en muhtemel yan etki hipotansiyondur. Beraberinde bulantı, kusma, hipotansiyon, kramplar, halsizlik, uykuya eğilim, konfüzyon, poliüri veya oligüri hatta anüri (hipovolemiye bağlı) olabilir. Su ve tuz dengesizliği (düşük sodyum düzeyleri, düşük potasyum düzeyleri) oluşabilir.

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

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

Perindopril'in aktif formu olan perindoprilat diyaliz edilebilir (bakınız, Farmakokinetik özellikler).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: perindopril ve diüretikler
ATC kodu: C09BA04

Etki mekanizmaları

BİPRETERAX, bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü olan, perindopril arjinin tuzu ile bir klorosülfamid diüretik olan indapamid'in kombinasyonudur. Farmakolojik özellikleri her iki bileşenin ayrı ayrı özelliklerinin yanı sıra iki ürün birlikte kullanıldığında ortaya çıkan aditif, sinerjik etki ile oluşmaktadır.

BİPRETERAX ile ilişkili:

BİPRETERAX her iki bileşenin antihipertansif etkileri ile aditif sinerjik etki oluşturur.

Perindopril ile ilişkili:

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

Perindopril’in antihipertansif etkisi, düşük veya normal renin konsantrasyonuna sahip hastalar üzerinde de ortaya çıkar.

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

Perindopril aşağıdaki mekanizmalarla kalbin iş yükünü azaltır:

- muhtemelen prostaglandin metabolizması üzerindeki değişikliklerle, venler üzerinde vazodilatatör etki: pre-load’da azalma,
- total periferik dirençte azalma: after-load’da azalma.

Kalp yetersizliği olan hastalar üzerinde yürütülen çalışmalar aşağıdakilerin gerçekleştiğini göstermiştir:

- sol ve sağ ventriküler dolun basıncında bir azalma,
- total periferik vasküler dirençte bir azalma,
- kalp “output”ta bir artış ve kalp indekste düzelme,
- kastaki bölgesel kan akımında bir artış.

Egzersiz testlerinde de düzelme görülmüştür.

İndapamid ile ilişkili:

İndapamid tiazid grubu diüretikler ile ilişkili, indol çekirdeği içeren bir sulfamoil türevidir. İndapamid, kortikal dilüzyon 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

BİPRETERAX ile ilişkili:

BİPRETERAX, yaşı ne olursa olsun hipertansif hastalarda, yatar veya ayakta pozisyonda diastolik ve sistolik arter kan basıncı üzerinde, doza bağımlı bir antihipertansif etki gösterir. Bu antihipertansif etki 24 saat sürer. Kan basıncındaki azalma, taşifilaksi ortaya çıkmaksızın bir ay içinde gerçekleşir; tedavinin kesilmesinin herhangi bir etkisi yoktur. Klinik çalışmalar

sırasında, perindopril ve İndapamid'in birlikte uygulanması, her iki ürünün tek başına uygulanmasına kıyasla sinerjik antihipertansif etkiler oluşturmuştur.

Düşük doz kombinasyon BİPRETERAX'ın kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerindeki etkisi araştırılmamıştır.

Perindopril ile ilişkili:

Perindopril, hafif, orta ya da ileri, her derecede hipertansiyonda etkilidir. Ayakta veya yatar pozisyonda sistolik ve diastolik arteriyel basınçta bir azalma gözlenmiştir. Tek bir dozdan sonra antihipertansif etki, 4 ve 6. saatler arasında maksimumdur ve 24 saat boyunca devam eder.

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

Yanıt veren olgularda, kan basıncında bir ay içinde normale döner ve 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 hipertrofini 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 hipertrofini geriletir.

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

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

- lipid metabolizması üzerinde (trigliseridler, total kolesterol, HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol) hiçbir etkisi yoktur,
- diyabetik hipertansif hastalarda bile karbonhidrat metabolizması üzerinde hiçbir etkisi yoktur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

BİPRETERAX ile ilişkili:

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

Perindopril ile ilişkili:

Emilim:

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

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

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

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

Eliminasyon:

Perindoprilat idrarda yokolur ve bağırsız bölümün son yarı ömrü yaklaşık 17 saattir ve 4 gün içinde sabit duruma ulaşılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Perindopril dozu ile plazmada maruz kalışı arasında lineer bir ilişki olduğu daha önce kanıtlanmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek ve kalp yetmezliği olan hastalarda ve yaşlılarda perindoprilatın eliminasyonu azalmaktadır. Böbrek yetmezliği halinde zayıflığın derecesine göre (kretanin 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 perindopril miktarı değişmez, bu nedenle doz ayarlaması gerekli değildir. (bakınız 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 yetersizliği olan hastalarda İndapamid farmakokinetiği değişmez.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

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

Perindopril ve indapamid ile ayrı ayrı yapılan prelinik çalışmalarda genotoksik, karsinojenik veya teratojenik sonuçlar elde edilmemiştir.

6. FARMASÖTİK BİLGİLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat
Magnezyum stearat
Maltodekstrin
Silis, kolloidal anhidrik
Sodyum nişasta glikolat (tip A)
Gliserol
Hipromelloz
Makrogol 6000
Magnezyum stearat
Titanyum dioksit

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil

6.3. Raf ömrü

Raf ömrü 36 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.
Nemden korumak için kutuyu sıkıca kapalı tutunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Polipropilen tüpte, polietilen akış azaltıcısı bulunan ve desikant jel içeren polietilen kapaklı kutularda 30 film kaplı tablet

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

“Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

LES LABORATOIRES SERVIER – FRANSA lisansı ile,
Abdi İbrahim İlaç Pazarlama A.Ş.
Eski Büyükdere Cad. Ayazağa Yolu No:5 34398
Maslak / İstanbul
Tel: 0212 366 84 00
Faks: 0212 276 20 20

8. RUHSAT NUMARASI

125/84

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLENME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27/10/2008

Ruhsat yenilenme tarihi: ---

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ