

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Perivol Combo 5 mg/1,25 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 3,408 mg perindoprila, kar ustreza 5 mg perindoprilijevega tosilata, ki se *in situ* pretvori v natrijev perindoprilat, in 1,25 mg indapamida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tablete vsebuje 148,112 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bela, bikonveksna, filmsko obložena tableta v obliki kapsule, široka približno 5 mm in dolga približno 10 mm, z vtisnjenima oznakama »P« in »I« ter razdelilno zarezo na eni strani in z gladko površino na drugi strani.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije. Zdravilo Perivol Combo je indicirano za bolnike, pri katerih ni mogoče ustrezno urediti krvnega tlaka s samostojnim zdravljenjem s perindoprilom.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

peroralna uporaba

Ena filmsko obložena tableta Perivol Combo 5 mg/1,25 mg na dan v enem odmerku, najbolje zjutraj in pred obrokom.

Priporoča se prilagajanje odmerkov posameznih komponent, kadar je to mogoče. Zdravilo Perivol Combo 5 mg/1,25 mg filmsko obložene tablete se mora uporabljati, kadar krvni tlak ni ustrezno urejen med zdravljenjem s filmsko obloženimi tabletami s kombinacijo 2,5 mg perindoprila/0,625 mg indapamida (kjer je zdravilo na voljo). Kadar je klinično ustrezno, lahko bolniki neposredno preidejo s samostojnega zdravljenja na zdravljenje z zdravilom Perivol Combo 5 mg/1,25 mg filmsko obložene tablete.

*Starejše osebe (glejte poglavje 4.4)*

Zdravljenje je treba uvesti po preučitvi odziva krvnega tlaka in delovanja ledvic.

*Bolniki z okvaro ledvic (glejte poglavje 4.4)*

Pri hudi okvari ledvic (očistek kreatinina pod 30 ml/min) je zdravljenje kontraindicirano.

Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina od 30 do 60 ml/min) se priporoča, da se zdravljenje začne z ustreznim odmerkom proste kombinacije.

Za bolnike z očistkom kreatinina, večjim od 60 ml/min, odmerka ni treba prilagoditi.

Običajno zdravniško spremljanje naj vključuje pogoste meritve koncentracije kreatinina in kalija.

*Bolniki z okvaro jeter (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2)*

Pri hudi okvari jeter je zdravljenje kontraindicirano.

Za bolnike z zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi.

*Pediatrična populacija*

Otroci in mladostniki ne smejo uporabljati zdravila Perivol Combo, ker učinkovitost in prenašanje perindoprila pri samostojnem zdravljenju ali v kombinaciji pri otrocih in mladostnikih še nista dokazana.

### **4.3 Kontraindikacije**

*Povezane s perindoprilom*

- preobčutljivost na učinkovino ali kateri koli drug zaviralec ACE
- angioedem (Quinckejev edem), povezan s predhodnim jemanjem zaviralcev ACE, v anamnezi
- prirojen ali idiopatski angioedem
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6)
- sočasna uporaba zdravila Perivol Combo in zdravil, ki vsebujejo aliskiren je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerulne filtracije < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (glejte poglavji 4.4 in 5.1)
- sočasna uporaba s kombinacijo sakubitril/valsartan. Perindoprila se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od prejema zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.5)

*Povezane z indapamidom*

- preobčutljivost na učinkovino ali kateri koli drug sulfonamid
- huda okvara ledvic (očistek kreatinina pod 30 ml/min)
- jetrna encefalopatija
- huda okvara jeter
- hipokaliemija
- splošno pravilo je, da se odsvetuje kombiniranje tega zdravila z neantiaritmičnimi učinkovinami, ki povzročajo *torsades de pointes* (glejte poglavje 4.5);
- dojenje (glejte poglavje 4.6)

*Povezane z zdravilom Perivol Combo*

- preobčutljivost na katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1

Zaradi pomanjkanja zadostnih terapevtskih izkušenj zdravila Perivol Combo ne smejo uporabljati:

- dializni bolniki,
- bolniki z nezdravljenim dekompenziranim popuščanjem srca.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

*Posebna opozorila*

Skupna za perindopril in indapamid*Litij*

Sočasna uporaba litija s kombinacijo perindoprila in indapamida se navadno ne priporoča (glejte poglavje 4.5).

Povezana s perindoprilom*Nevtropenija/agranulocitoza*

Pri bolnikih, ki so dobivali zaviralce ACE, so poročali o nevtropeniji/agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in brez drugih dejavnikov, ki bi lahko povzročili zaplete, se nevtropenija redko pojavi. Perindopril je treba uporabljati zelo previdno pri bolnikih s kolagensko žilno boleznijo, pri sočasnem zdravljenju z imunosupresivi, zdravljenju z alopurinolom ali prokainamidom ali pri kombinaciji teh dejavnikov, ki povzročajo zaplete, še zlasti, če bolniki že imajo okvaro ledvic. Pri nekaterih od teh bolnikov so se razvile resne okužbe, ki se v nekaterih primerih niso odzivale na intenzivno zdravljenje z antibiotiki. Če se perindopril uporablja pri teh bolnikih, se priporoča občasno spremljanje števila levkocitov, bolnikom pa je treba svetovati, naj zdravnika obvestijo o kakršnih koli znakih okužbe (npr. vnetje grla, povišana telesna temperatura).

*Preobčutljivost/angioedem*

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci angiotenzin-konvertaze, vključno s perindoprilom, so v redkih primerih poročali o angioedemu obraza, okončin, ustnic, jezika, glotisa in/ali grla. Ti učinki se lahko pojavijo kadar koli med zdravljenjem. V takih primerih je treba zdravljenje s perindoprilom takoj prekiniti in začeti ustrezno spremljati bolnikovo stanje, tako da so simptomi popolnoma odpravljene še pred odpustom bolnika iz bolnišnice. V primerih, ko je bila oteklina omejena na obraz in ustnice, se je stanje navadno popravilo brez zdravljenja, čeprav so se antihistaminiki izkazali za koristne pri odpravljanju simptomov.

Angioedem, povezan z edemom grla, je lahko smrten. Kadar so otečeni jezik, glotis ali grlo, kar bi lahko povzročilo zaporo dihalnih poti, je treba takoj začeti ustrezno zdravljenje. To lahko vključuje subkutano injiciranje raztopine adrenalina 1:1000 (od 0,3 do 0,5 ml) in/ali vzdrževanje prehodnosti dihalnih poti.

Pri bolnikih črne rase, ki so dobivali zaviralce ACE, so poročali o večji pojavnosti angioedema kot pri bolnikih drugih ras.

Pri bolnikih, ki imajo v anamnezi angioedem, ki ni bil povezan z zdravljenjem z zaviralci ACE, je lahko tveganje za nastanek angioedema med uporabo zaviralcev ACE večje (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci ACE, so v redkih primerih poročali o pojavu intestinalnega angioedema. Ti bolniki so imeli bolečine v trebuhu (z navzeo ali bruhanjem ali brez); v nekaterih primerih niso imeli predhodnega angioedema obraza, vrednosti C-1 esterase pa so bile normalne. Angioedem so diagnosticirali z uporabo CT-slikanja trebušne votline, ultrazvoka ali pri kirurškem posegu, simptomi pa so prenehali po ukinitvi zaviralca ACE. Intestinalni angioedem je treba vključiti v diferencialno diagnozo pri bolnikih z bolečinami v trebuhu, ki jemljejo zaviralce ACE.

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za angioedem. Zdravljenja s kombinacijo sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerkuperindoprila. Zdravljenja s perindoprilom se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in vildagliptinom lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (npr. otekanja dihalnih poti ali jezika, z okvaro dihal ali brez nje) (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki že prejemajo

zaviralec ACE, je na začetku uporabe racekadotrila, zaviralcev mTOR (npr. sirolimusa, everolimusa, temsirolimusa) in vildagliptina potrebna previdnost.

#### *Anafilaktoidne reakcije med desenzibilizacijo*

Poročali so, da je nekaj posameznih bolnikov doživelo dolgotrajne, smrtno nevarne anafilaktoidne reakcije, ko so dobili zaviralce ACE med desenzibilizacijskim zdravljenjem s strupi kožekrilcev (čebel, os). Pri bolnikih z alergijo, ki se zdravijo z desenzibilizacijo, je potrebna previdnost pri uporabi zaviralcev ACE. Dajanje zdravil iz te skupine bolnikom, ki prestajajo imunoterapijo s strupi, se odsvetuje. Pri bolnikih, ki potrebujejo zaviralce ACE in desenzibilizacijo, bi bilo take reakcije mogoče preprečiti z začasnim prenehanjem jemanja zaviralca ACE najmanj 24 ur pred zdravljenjem.

#### *Anafilaktoidne reakcije med aferezo lipoproteinov majhne gostote (aferezo LDL)*

Pri bolnikih, ki med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL) z dekstran-sulfatom dobivajo zaviralce ACE, se redko pojavijo življenjsko nevarne anafilaktoidne reakcije. Preprečili so jih tako, da so pred vsako aferezo začasno prekinili zdravljenje z zaviralcem ACE.

#### *Bolniki, ki se zdravijo s hemodializo*

Pri bolnikih, ki so se zdravili z dializo z visokopretočnimi membranami (npr. AN 69®) in sočasno dobivali zaviralce ACE, so opisali anafilaktoidne reakcije. Pri teh bolnikih je treba razmisliti o uporabi druge vrste dializne membrane ali o uporabi antihipertenzivnega zdravila iz druge skupine.

#### *Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, kalijeve soli*

Kombinacija perindopрила in diuretikov, ki varčujejo s kalijem, ali kalijevih soli se navadno ne priporoča (glejte poglavje 4.5).

#### *Nosečnost in dojenje*

Zdravljenje z zaviralci ACE se ne sme uvesti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti, je treba nemudoma prekiniti zdravljenje z zaviralci ACE in po potrebi uvesti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Uporaba perindopрила se ne priporoča v obdobju dojenja.

#### *Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)*

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

#### *Povezana z indapamidom*

Pri bolnikih z okvaro jeter lahko tiazidni diuretiki in tiazidom sorodni diuretiki povzročijo jetrno encefalopatijo. Jemanje diuretika je treba v takšnem primeru takoj prekiniti.

#### *Preobčutljivost na svetlobo*

Pri uporabi tiazidnih in sorodnih diuretikov so poročali o primerih preobčutljivostnih reakcij na svetlobo (glejte poglavje 4.8). Če se med zdravljenjem pojavi taka reakcija, je zdravljenje bolje opustiti. Če zdravnik presodi, da je potrebna ponovna uvedba diuretika, se priporoča zaščita telesnih predelov, ki so izpostavljeni soncu ali umetni ultravijolični svetlobi.

### Previdnostni ukrepi

#### Skupni za perindopril in indapamid

##### *Okvara ledvic*

Pri hudi okvari ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) je zdravljenje kontraindicirano.

Pri nekaterih bolnikih s hipertenzijo brez predhodno obstoječih zaznavnih ledvičnih lezij in pri katerih krvne preiskave ledvic pokažejo insuficienco ledvic, je treba zdravljenje prekiniti in ga morda ponovno uvesti z manjšim odmerkom ali samo z eno od učinkovin.

Pri teh bolnikih običajno zdravniško spremljanje zajema pogoste meritve koncentracije kalija in kreatinina po dveh tednih zdravljenja in nato vsaka dva meseca v obdobju stabiliziranega zdravljenja. O odpovedi ledvic so poročali predvsem pri bolnikih s hudim popuščanjem srca ali izhodiščno odpovedjo ledvic, vključno s stenozo ledvične arterije.

Uporaba tega zdravila se navadno ne priporoča v primeru obojestranske arterijske stenoze ali stenoze ene same delujoče ledvice.

##### *Hipotenzija ter izguba vode in elektrolitov*

V primeru že obstoječega pomanjkanja natrija (zlasti pri bolnikih s stenozo ledvične arterije) obstaja tveganje za nenadno hipotenzijo. Zato je treba bolnike sistematično preiskovati zaradi morebitnih kliničnih znakov izgube vode in elektrolitov, ki se lahko pojavijo pri bolnikih z vmesno epizodo diareje ali bruhanja. Pri teh bolnikih je treba redno meriti koncentracijo elektrolitov v plazmi.

Pri bolnikih z izrazito hipotenzijo bo morda potrebna intravenska infuzija izotonične fiziološke raztopine.

Prehodna hipotenzija ni kontraindikacija za nadaljevanje zdravljenja.

Ko sta ponovno vzpostavljena zadovoljiv volumen krvi in krvni tlak, se lahko zdravljenje spet uvede z manjšim odmerkom ali samo z eno od učinkovin.

##### *Koncentracija kalija*

Kombinacija perindopрила in indapamida ne preprečuje pojava hipokaliemije, zlasti pri bolnikih s sladkorno boleznijo in bolnikih z odpovedjo ledvic. Kot pri vsakem antihipertenzivu v kombinaciji z diuretikom je treba redno spremljati koncentracije kalija v plazmi.

### Povezani s perindoprilom

#### *Kašelj*

Med zdravljenjem z zaviralci angiotenzin-konvertaze so poročali o suhem kašlju. Značilen je trdovraten kašelj, ki ob prenehanju zdravljenja mine. Če se ta simptom pojavi, je treba upoštevati, da je lahko iatrogenega izvora. Kadar je zaviralec angiotenzin-konvertaze še vedno zdravilo izbora, se lahko razmisli o nadaljevanju zdravljenja.

#### *Pediatrična populacija*

Učinkovitost in prenašanje perindopрила pri otrocih in mladostnikih za zdravljenje v samostojni obliki ali kombinaciji še nista dokazani.

*Tveganje za pojav arterijske hipotenzije in/ali insuficiencie ledvic (pri bolnikih s popuščanjem srca, izgubo vode in elektrolitov itd.)*

Izrazito spodbujanje sistema renin-angiotenzin-aldosteron so opazili predvsem ob izraziti izgubi vode in elektrolitov (dieta s strogo omejitvijo natrija ali daljše zdravljenje z diuretiki) pri bolnikih, ki so imeli že na začetku nizek krvni tlak, v primeru stenoze ledvične arterije, kongestivnega popuščanja srca ali ciroze z edemi in ascitesom.

Zlasti ob prvem odmerku in v prvih dveh tednih zdravljenja lahko zaviranje tega sistema z zaviralcem angiotenzin-konvertaze povzroči nenadno znižanje krvnega tlaka in/ali povečanje koncentracije kreatinina v plazmi, kar kaže na insuficienco ledvic. Ta lahko včasih, čeprav redko, nastopi akutno, čas do nastopa tega pojava pa je lahko različen.

V takšnih primerih je treba zdravilo nato uvajati v manjšem odmerku in ga postopoma povečevati.

#### *Starejše osebe*

Pred začetkom zdravljenja je treba opraviti preiskave delovanja ledvic in koncentracije kalija. Začetni odmerek se nato postopoma prilagaja glede na odziv krvnega tlaka, zlasti pri bolnikih z izgubo vode in elektrolitov, da se prepreči nenaden pojav hipotenzije.

#### *Bolniki z ugotovljeno aterosklerozo*

Tveganje za hipotenzijo obstaja pri vseh bolnikih, posebna previdnost pa je potrebna pri bolnikih z ishemično boleznijo srca ali nezadostno prekrvavitvijo možganov, kjer je treba zdravilo uvesti v majhnem odmerku.

#### *Renovaskularna hipertenzija*

Za zdravljenje renovaskularne hipertenzije se uporablja revaskularizacija. Kljub temu so zaviralci angiotenzin-konvertaze lahko koristni pri tistih bolnikih z renovaskularno hipertenzijo, ki čakajo na korektivni kirurški poseg, ali kadar takšen poseg ni mogoč.

Če je zdravilo Perivol Combo predpisano bolnikom z ugotovljeno stenozo ledvične arterije ali ob sumu nanjo, je treba zdravljenje uvesti v bolnišnici z majhnim odmerkom. Spremljati je treba delovanje ledvic in koncentracije kalija, saj se je pri nekaterih bolnikih pojavila insuficienca ledvic, ki je po prekinitvi zdravljenja izginila.

#### *Druge rizične skupine bolnikov*

Pri bolnikih s hudim popuščanjem srca (razred IV) ali z od insulina odvisno sladkorno boleznijo (spontana težnja k povečanju koncentracije kalija) mora uvajanje zdravljenja potekati pod zdravniškim nadzorom in z manjšim začetnim odmerkom. Pri bolnikih s hipertenzijo in koronarno insuficienco se zdravljenje z antagonistmi adrenergičnih receptorjev beta (beta blokatorji) ne sme prekiniti, ampak je treba zaviralce angiotenzin-konvertaze dodati antagonistem adrenergičnih receptorjev beta.

#### *Bolniki s sladkorno boleznijo*

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo s peroralnimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni ali insulinom, je treba v prvem mesecu zdravljenja z zaviralcem ACE pozorno spremljati koncentracijo glukoze v krvi.

#### *Etnične razlike*

Kot drugi zaviralci angiotenzin-konvertaze je tudi perindopril manj učinkovit pri zniževanju krvnega tlaka pri bolnikih črne rase v primerjavi z bolniki drugih ras, verjetno zaradi večje pojavnosti stanj z zmanjšano koncentracijo renina pri hipertenzivnih bolnikih črne rase.

### *Kirurški poseg/anestezija*

Zaviralci angiotenzin-konvertaze lahko med anestezijo povzročijo hipotenzijo, zlasti če ima tudi uporabljeni anestetik možen hipotenzivni učinek.

Če je mogoče, je treba zdravljenje z zaviralci angiotenzin-konvertaze z dolgotrajnim delovanjem, kakršen je perindopril, prekiniti en dan pred kirurškim posegom.

### *Stenoza aorte ali mitralne zaklopke/hipertrofična kardiomiopatija*

Pri uporabi zaviralcev angiotenzin-konvertaze pri bolnikih z zaporo iztočnega trakta levega prekata je potrebna previdnost.

### *Odpoved jeter*

V redkih primerih so bili zaviralci ACE povezani s sindromom, ki se je začel s holestatsko zlatenico in napredoval v fulminantno jetrno nekrozo ter (včasih) povzročil smrt. Mehanizem tega sindroma ni pojasnjen. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, pri katerih se razvije zlatenica ali se izrazito poveča koncentracija jetrnih encimov, je treba zdravljenje z zaviralci ACE prekiniti in bolnike ustrezno zdravniško spremljati (glejte poglavje 4.8).

### *Serumski kalij*

Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli zaviralce ACE, vključno s perindoprilom, so opazili povečanje koncentracije kalija v serumu. Med dejavniki tveganja za nastanek hiperkaliemije so insuficienca ledvic, poslabšano delovanje ledvic, starost (> 70 let), sladkorna bolezen, hipoaldosteronizem, vmesni dogodki, zlasti dehidracija, akutna srčna dekompenzacija, metabolična acidoza.

Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znaten. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic in/ali pri bolnikih, ki jemljejo prehranska dopolnila s kalijem (vključno z nadomestki soli), diuretike, ki varčujejo s kalijem, trimetoprim ali kotrimoksazol, poznan tudi kot trimetoprim/sulfametoksazol, in zlasti antagonist aldosterona ali antagonist angiotenzinskih receptorjev, pa se lahko pojavi hiperkaliemija. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, je treba diuretike, ki varčujejo s kalijem, in antagonist angiotenzinskih receptorjev uporabljati previdno in pri njih spremljati kalij v serumu in delovanje ledvic (glejte poglavje 4.5).

Hiperkaliemija lahko povzroči resne, včasih smrtno, aritmije. Če se sočasna uporaba naštetih zdravil izkaže za primerno, se pri uporabi priporočata previdnost in redno spremljanje koncentracije kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

### *Povezani z indapamidom*

#### *Ravnovesje vode in elektrolitov*

#### *Koncentracije natrija*

Treba jih je izmeriti pred začetkom zdravljenja in nato v rednih presledkih. Vsakršno zdravljenje z diuretiki lahko povzroči zmanjšanje koncentracije natrija, kar ima lahko resne posledice. Zmanjšanje koncentracije natrija je lahko sprva asimptomatsko, zato so nujne redne preiskave, ki morajo biti pogostejše pri starejših in bolnikih s cirozo (glejte poglavji 4.8 in 4.9).

#### *Koncentracije kalija*



Izguba kalija s hipokaliemijo predstavlja glavno tveganje pri tiazidnih diuretikih in tiazidom sorodnih diuretikih. Tveganje za pojav zmanjšanih koncentracij kalija (< 3,4 mmol/l) je treba preprečiti pri določenih skupinah bolnikov z velikim tveganjem, na primer pri starejših oziroma podhranjenih bolnikih, ne glede na to, ali jemljejo več zdravil ali ne, pri bolnikih s cirozo z edemi in ascitesom, bolnikih z ishemično boleznijo srca in bolnikih s popuščanjem srca.

Pri takih bolnikih hipokaliemija poveča kardiotoksičnost srčnih glikozidov in tveganje za motnje srčnega ritma.

Prav tako spadajo v skupino z velikim tveganjem bolniki s podaljšanim intervalom Q-T, ne glede na to, ali je stanje prirojeno ali iatrogeno. Kot bradikardija je tudi hipokaliemija dejavnik, ki spodbuja pojav hudih motenj srčnega ritma, zlasti *torsades de pointes*, ki so lahko smrtne.

V vseh primerih je treba pogosteje meriti koncentracije kalija. Prve meritve koncentracije kalija v plazmi se opravijo v prvem tednu po začetku zdravljenja.

Če so ugotovljene majhne koncentracije kalija, jih je treba zvečati.

#### *Koncentracije kalcija*

Tiazidni diuretiki in tiazidom sorodni diuretiki lahko zmanjšajo izločanje kalcija z urinom ter povzročijo blago in prehodno povečanje njegove koncentracije v plazmi. Izrazito povečane koncentracije kalcija so lahko povezane z nediagnosticiranim hiperparatiroidizmom. V takšnih primerih je treba zdravljenje prekiniti pred preiskavo delovanja obščitnic.

#### *Glukoza v krvi*

Merjenje glukoze v krvi je pomembno za bolnike s sladkorno boleznijo, zlasti če imajo majhne koncentracije kalija.

#### *Sečna kislina*

Pri bolnikih s hiperurikemijo se lahko poveča nagnjenost k napadom protina.

#### *Delovanje ledvic in diuretikih*

Tiazidni diuretiki in tiazidom sorodni diuretiki so popolnoma učinkoviti samo, če ima bolnik normalno ali samo rahlo okvaro ledvic (koncentracije kreatinina manjše od približno 25 mg/l, to je 220 µmol/l pri odraslih).

Starejšim bolnikom je treba koncentracije kreatinina v plazmi prilagoditi glede na starost, telesno maso in spol po Cockroftovi formuli:

$$cl_{cr} = (140 - \text{starost}) \times \text{telesna masa} / 0,814 \times \text{koncentracija kreatinina v plazmi}$$

enote: starost je izražena v letih,  
telesna masa je izražena v kg;  
koncentracija kreatinina v plazmi je izražena v mikromolih/l.

Formula je primerna za izračun za starejše moške. Za ženske jo je treba prilagoditi tako, da se rezultat pomnoži z 0,85.

Hipovolemija zaradi izgube vode in natrija, ki jo povzroči diuretik na začetku zdravljenja, povzroči zmanjšanje glomerulne filtracije. To lahko povzroči povečanje koncentracije sečnine in kreatinina v krvi. Taka prehodna insuficienca ledvic nima neželenih posledic pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, vendar lahko poslabša že obstoječo okvaro ledvic.

## Športniki

Športniki se morajo zavedati, da zdravilo vsebuje učinkovino, ki lahko povzroči pozitiven izvid testov za doping.

## Pomožne snovi

### Laktoza

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

### Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

### Skupno za perindopril in indapamid

#### *Odsvetovane kombinacije*

Litij: med sočasno uporabo litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracij litija v serumu in toksičnih učinkih. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov lahko še poveča koncentracije litija in poveča tveganje za toksičnost litija v kombinaciji z zaviralci ACE. Uporaba kombinacije perindopрила in indapamida z litijem se ne priporoča, če pa se izkaže za nujno, je treba skrbno spremljati koncentracije litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

#### *Kombinacije, pri katerih je potrebna posebna previdnost*

Baklofen. Poveča antihipertenzivni učinek. Če je potrebno, spremljamo krvni tlak in delovanje ledvic ter prilagodimo odmere antihipertenziva.

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs-“*Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*”) (vključno z acetilsalicilno kislino v velikih odmerkih): ob sočasni uporabi zaviralcev ACE in nesteroidnih protivnetnih zdravil (npr. acetilsalicilne kisline v odmerkih za protivnetno zdravljenje, zaviralcev COX-2 in neselektivnih nesteroidnih protivnetnih zdravil) se antihipertenzivni učinek lahko zmanjša. Sočasna uporaba zaviralcev ACE in nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko vodi do povečanega tveganja za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možnostjo akutne odpovedi ledvic, ter do povečanja koncentracije kalija v serumu, zlasti pri bolnikih s predhodnim oslabljenim delovanjem ledvic. To kombinacijo je treba uporabljati previdno, zlasti pri starejših. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani. Po začetku sočasnega zdravljenja in občasno med njim je treba preveriti delovanje ledvic.

#### *Kombinacije, pri katerih je potrebna določena previdnost*

Imipraminu sorodni (triciklični) antidepresivi, nevroleptiki: povečan antihipertenzivni učinek in povečano tveganje za pojav ortostatske hipotenzije (seštevanje učinka).

Kortikosteroidi, tetrakozaktid: zmanjšan antihipertenzivni učinek (zadrževanje soli in vode zaradi kortikosteroidov).

Druga antihipertenzivna zdravila: sočasna uporaba drugih antihipertenzivnih zdravil z zdravilom Perivol Combo ima lahko za posledico dodatno znižanje krvnega tlaka.

### Povezano s perindoprilom

#### *Odsvetovane kombinacije*

*Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij*

Čeprav serumski kalij običajno ostane v normalnih mejah, se pri nekaterih bolnikih, zdravljenih s perindoprilom, lahko pojavi hiperkaliemija. Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko povzročijo znatno povečanje kalija v serumu. Pri sočasni uporabi perindoprila z drugimi zdravili, ki povečajo kalij v serumu, kot sta trimetoprim in kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), je potrebna previdnost, saj je za trimetoprim znano, da deluje kot diuretik, ki varčuje s kalijem, podobno kot amilorid. Zato kombinacija perindoprila z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva. Če je sočasna uporaba indicirana, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati kalij v serumu.

*Kombinacije, pri katerih je potrebna posebna previdnost*

Zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni (insulin, hipoglikemični sulfonamidi): ugotovljeno pri kaptoprilu in enalaprilu.

Uporaba zaviralcev angiotenzin-konvertaze lahko poveča hipoglikemični učinek pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki uporabljajo insulin ali hipoglikemične sulfonamide. Pojav hipoglikemičnih epizod je zelo redek (izboljšanje tolerance za glukozo in posledično zmanjšanje potrebe po insulinu).

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Zdravila, ki povečujejo tveganje za angioedem

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana, ker povečuje tveganje za angioedem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in vildagliptinom lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (glejte poglavje 4.4).

Ciklosporin: pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s ciklosporinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

Heparin: pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s heparinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

*Kombinacije, pri katerih je potrebna določena previdnost*

Alopurinol, citostatiki ali imunosupresivi, sistemski kortikosteroidi ali prokainamid: sočasno jemanje z zaviralci ACE lahko poveča tveganje za pojav levkopenije.

Anestetiki: zaviralci ACE lahko okrepijo hipotenzivni učinek nekaterih anestetikov.

Diuretiki (tiazidni ali diuretiki zanke): predhodno zdravljenje z velikimi odmerki diuretikov lahko ob uvedbi zdravljenja s perindoprilom povzroči hipovolemijo in tveganje za pojav hipotenzije.

Zlato: pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z injekcijami zlata (natrijev aurotiomalat) in zaviralci ACE, kot je perindopril, so redko poročali o nitritoidnih reakcijah (simptomi vključujejo zardevanje obraza, navzeo, bruhanje in hipotenzijo).

Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol): Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), lahko obstaja povečano tveganje za hiperkaliemijo (glejte poglavje 4.4).

Povezano z indapamidom*Kombinacije, pri katerih je potrebna posebna previdnost*

Zdravila, ki povzročajo *torsades de pointes*: zaradi tveganja hipokaliemije je treba indapamid uvesti previdno, kadar gre za sočasno uporabo z zdravili, ki povzročajo *torsades de pointes*, kot so: antiaritmiki skupine IA (kinidin, hidrokinidin, dizopiramid), antiaritmiki skupine III (amiodaron, dofetilid, ibutilid, bretilij, sotalol), nekateri nevroleptiki (klorpromazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluperazin), benzamidi (amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butirofenoni (droperidol, haloperidol), drugi nevroleptiki (pimozid), druge učinkovine, kot so bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin i.v., halofantrin, mizolastin, moksifloksacin, pentamidin, sparfloksacin, vinkamin i.v., metadon, astemizol, terfenadin. Majhne koncentracije kalija je treba preprečiti in jih po potrebi ustrezno popraviti: spremljanje intervala Q-T.

Zdravila, ki zmanjšujejo koncentracijo kalija: amfotericin B (intravensko), glukokortikoidi in mineralokortikoidi (sistemski), tetrakozaktid, stimulantna odvajala: povečajo tveganje za zmanjševanje koncentracije kalija (seštevanje učinka). Koncentracije kalija je treba spremljati in jih popraviti, če je potrebno. Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih, ki se zdravijo s srčnimi glikozidi. Predpisati je treba nestimulantna odvajala.

Srčni glikozidi: majhne koncentracije kalija povečajo toksične učinke srčnih glikozidov. Spremljati je treba koncentracije kalija in elektrokardiogram ter po potrebi ponovno oceniti zdravljenje.

*Kombinacije, pri katerih je potrebna določena previdnost*

Metformin: laktacidoza zaradi metformina, ki jo povzroči morebitna insuficienca ledvic, povezana z diuretiki, zlasti diuretiki zanke. Če so koncentracije kreatinina v plazmi pri moških več kot 15 mg/l (135 µmol/l) in pri ženskah več kot 12 mg/l (110 µmol/l), se metformin ne sme uporabljati.

Jodirana rentgenska kontrastna sredstva: pri bolnikih z dehidracijo zaradi diuretikov obstaja povečano tveganje za akutno insuficienco ledvic, zlasti ob uporabi velikih odmerkov jodiranih rentgenskih kontrastnih sredstev. Pred dajanjem jodiranega rentgenskega kontrastnega sredstva je treba bolnika rehidrirati.

Kalcij (soli): tveganje za povečanje koncentracije kalcija zaradi zmanjšane izločanja kalcija z urinom.

Ciklosporin: tveganje za povečanje koncentracije kreatinina brez spremembe koncentracije ciklosporina v krvi, tudi če ni izgube soli in vode.

**4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje***Nosečnost*

Glede na učinke posameznih komponent tega kombiniranega zdravila na nosečnost in dojenje se uporaba zdravila Perivol Combo v prvem trimesečju nosečnosti ne priporoča. Uporaba zdravila Perivol Combo v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti je kontraindicirana.

*Povezano s perindoprilom*

**Uporaba zaviralcev ACE v prvem trimesečju nosečnosti se ne priporoča (glejte poglavje 4.4).  
Uporaba zaviralcev ACE v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti je kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4).**

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni mogoče izključiti. Pri

bolnicah, ki načrtujejo nosečnost je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti, je treba nemudoma končati zdravljenje z zaviralci ACE in po potrebi uvesti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost zaviralcem ACE v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznelo okostenjevanje lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

Če je bil plod izpostavljen zaviralcem ACE od drugega trimesečja nosečnosti dalje, se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so se zdravile z zaviralci ACE, je treba skrbno spremljati, ker obstaja možnost za pojav hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

#### *Povezano z indapamidom*

Dolgotrajna izpostavljenost tiazidom v tretjem trimesečju nosečnosti lahko zmanjša materin volumen plazme ter pretok krvi skozi maternico in placento, kar lahko povzroči fetoplacentalno ishemijo in zaostajanje v rasti. Poleg tega so poročali o redkih primerih hipoglikemije in trombocitopenije pri novorojenčkih, ki so bili tem zdravilom izpostavljeni neposredno pred porodom.

#### *Dojenje*

Zdravilo Perivol Combo je kontraindicirano v obdobju dojenja.

Ker lahko obe učinkovini pri dojenčkih povzročita resne škodljive učinke, se je treba odločiti za prekinitev dojenja ali zdravljenja, ob upoštevanju, kako pomembno je zdravljenje za mater.

#### *Povezano s perindoprilom*

Podatkov o uporabi zdravila Perivol Combo med dojenjem ni na voljo, zato uporaba zdravila Perivol Combo med dojenjem ni priporočljiva. Med dojenjem je treba dati prednost alternativnim oblikam zdravljenja z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo med dojenjem. To še posebej velja v času dojenja novorojenčkov ali nedonošenčkov.

#### *Povezano z indapamidom*

Indapamid se izloča v materino mleko. Indapamid je zelo podoben tiazidnim diuretikom, ki so bili v času dojenja povezani z zmanjšanjem ali celo ustavitvijo izločanja mleka. Pojavijo se lahko preobčutljivost na sulfonamidne učinkovine, hipokaliemija in nuklearni ikterus.

#### *Plodnost*

Veliki odmerki perindoprila lahko zmanjšajo plodnost podganjih samcev. Učinki perindoprila ali indapamida na plodnost pri ljudeh niso znani (glejte poglavje 5.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

#### *Povezan s perindoprilom, indapamidom in zdravilom Perivol Combo*

Niti posamezni učinkovini niti zdravilo Perivol Combo neposredno ne vplivajo na zbranost, vendar pa se pri nekaterih bolnikih lahko pojavijo posamezne reakcije, povezane z nizkim krvnim tlakom, zlasti na začetku zdravljenja ali v kombinaciji z drugimi antihipertenzivi.

Posledično se lahko zmanjša bolnikova sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev.

## 4.8 Neželeni učinki

Jemanje perindopрила zavira os renin-angiotenzin-aldosteron in zmanjšuje izgubo kalija, ki jo povzroča indapamid. Pri štirih odstotkih bolnikov, ki so jemali zdravilo Perivol Combo, so opazili pojav hipokaliemije (koncentracije kalija < 3,4 mmol/l).

Med zdravljenjem so opazili neželene učinke, ki so v nadaljevanju razvrščeni v naslednje kategorije pogostosti:

zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$ , < 1/10), občasni ( $\geq 1/1000$ , < 1/100), redki ( $\geq 1/10.000$ , < 1/1000), zelo redki (< 1/10.000), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

### Bolezni krvi in limfatičnega sistema

*Zelo redki:*

trombocitopenija, levkopenija/nevtropenija, agranulocitoza, aplastična anemija, hemolitična anemija.

V posebnih primerih (pri bolnikih, ki so imeli presaditev ledvic, bolnikih na hemodializi) so ob jemanju zaviralcev angiotenzin-konvertaze poročali o anemiji (glejte poglavje 4.4).

### Psihiatrične motnje

*Občasni:* motnje razpoloženja ali spanja

### Bolezni živčevja

*Pogosti:* parestezije, glavobol, astenija, občutek omotičnosti, vrtoglavica

*Zelo redki:* zmedenost

*Neznana pogostost:* sinkopa

### Očesne bolezni

*Pogosti:* motnja vida

### Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

*Pogosti:* tinitus

### Žilne bolezni

*Pogosti:* hipotenzija, ortostatska ali ne (glejte poglavje 4.4)

*Neznana:* Raynaudov fenomen

### Srčne bolezni

*Zelo redki:* aritmija vključno z bradikardijo, ventrikularna tahikardija, atrijska fibrilacija, angina pectoris in miokardni infarkt, morda sekundarno po čezmerni hipotenziji pri bolnikih z velikim tveganjem (glejte poglavje 4.4)

*Neznana:* torsade de pointes (lahko s smrtnim izidom) (glejte poglavji 4.4 in 4.5)

### Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

*Pogosti:*

Med zdravljenjem z zaviralci angiotenzin-konvertaze so poročali o suhem kašlju. Značilen je trdovraten kašelj, ki ob prenehanju zdravljenja mine. Če se ta simptom pojavi, je treba upoštevati, da je lahko iatrogenega izvora. Dispneja.

*Občasni:* bronhospazem

*Zelo redki:* eozinofilna pljučnica, rinitis

Bolezni prebavil

*Pogosti:* zaprtost, suha usta, navzea, bolečina v epigastriju, anoreksija, bruhanje, bolečina v trebuhu, motnje okušanja, dispepsija, diareja

*Zelo redki:* pankreatitis, intestinalni angioedem

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

*Zelo redki:* hepatitis, citolitični ali holestatski (glejte poglavje 4.4)

*Neznana:* pri bolnikih z insuficienco jeter obstaja možnost pojava jetrne encefalopatije (glejte poglavji 4.3 in 4.4)

Bolezni kože in podkožja

*Pogosti:* izpuščaji, pruritus, makulopapularni izpuščaji

*Občasni:*

angioedem obraza, okončin, ustnic, sluznic, jezika, glotisa in/ali grla, koprivnica (glejte poglavje 4.4)

preobčutljivostne reakcije, predvsem dermatološke, pri bolnikih z nagnjenjem k alergijskim in astmatičnim reakcijam

purpura

možno poslabšanje že obstoječega akutnega diseminiranega eritematoznega lupusa

*Redki:* poslabšanje psoriaze

*Zelo redki:* multiformni eritem, toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom

Poročali so o primerih fotosenzitivnih reakcij (glejte poglavje 4.4).

Bolezni mišično-skeletnega sistema, vezivnega tkiva in kosti

*Pogosti:* krči

Bolezni sečil

*Občasni:* insuficienca ledvic

*Zelo redki:* akutna odpoved ledvic

Motnje reprodukcije in dojk

*Občasni:* impotenca

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

*Pogosti:* astenija

*Občasni:* potenje

Preiskave:

*Neznana:*

podaljšan interval Q-T na EKG-ju (glejte poglavji 4.4 in 4.5)

povečanje koncentracije glukoze in sečne kisline v krvi med zdravljenjem

Rahlo povečanje koncentracije sečnine in kreatinina v plazmi, ki je po prekinitvi zdravljenja reverzibilno. Pogostejše je pri bolnikih s stenozo ledvične arterije, bolnikih z arterijsko hipertenzijo, ki jemljejo diuretike in bolnikih z insuficienco ledvic.

povečanje koncentracije jetrnih encimov

Presnovne in prehranske motnje

*Redki:* hiperkalcemija

*Neznana:*

Izguba kalija s hipokaliemijo, kar je lahko še posebej resno v nekaterih rizičnih skupinah bolnikov (glejte poglavje 4.4).

povečanje koncentracije kalija, navadno prehodno

hiponatriemija s hipovolemijo ter posledično dehidracijo in ortostatsko hipotenzijo

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Najverjetnejši neželeni učinek pri prevelikem odmerjanju je hipotenzija, ki jo včasih spremljajo navzea, bruhanje, krči, omotica, zaspanost, zmedenost in oligurija, ki lahko napreduje do anurije (zaradi hipovolemije). Lahko se pojavijo motnje ravnovesja soli in vode (majhne koncentracije natrija in kalija).



Prvi ukrepi, ki jih je treba uvesti, so hitra odstranitev zaužitega zdravila oz. zdravil z izpiranjem želodca (samo, če od zaužitja ni pretekla več kot ena ura in če obstaja možnost resne zastrupitve) in/ali dajanje aktivnega oglja. Sledi ponovna vzpostavitev ravnovesja tekočin in elektrolitov v specializirani ustanovi, dokler bolnik ne okreva do normalnega stanja.

Če ima bolnik izrazito hipotenzijo, jo lahko odpravimo tako, da ga namestimo v ležeč položaj s spuščeno glavo. Če je potrebno, mu lahko damo intravensko infuzijo izotonične fiziološke raztopine ali uporabimo kakršen koli drug postopek za povečanje volumna.

Perindoprilat, aktivno obliko perindopрила, je mogoče odstraniti z dializo (glejte poglavje 5.2).

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: perindopril in diuretiki; oznaka ATC: C09BA04.

Zdravilo Perivol Combo je kombinacija soli perindoprilijevega tosilata, ki je zaviralec angiotenzin-konvertaze, in indapamida, ki je klorosulfamoilski diuretik. Njegove farmakološke lastnosti izhajajo iz lastnosti vsake posamezne učinkovine ter iz lastnosti, ki so posledica aditivnega sinergističnega delovanja obeh učinkovin v kombinaciji.

#### Mehanizem delovanja

##### *Povezan z zdravilom Perivol Combo*

Pri zdravilu Perivol Combo se antihipertenzivna učinka obeh učinkovin sinergistično seštevata.

##### *Povezan s perindoprilom*

Perindopril je zaviralec angiotenzin-konvertaze (zaviralec ACE), encima, ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II, vazokonstriktorno snov; poleg tega encim spodbuja tudi izločanje aldosterona iz skorje nadledvične žleze in razgradnjo vazodilatatorja bradikinina v neaktivne heptapeptide.

To povzroča:

- zmanjšanje izločanja aldosterona,
- povečanje aktivnosti renina v plazmi, ker aldosteron nima več negativnega povratnega učinka,
- zmanjšanje skupnega perifernega upora, s prednostnim delovanjem na ožilje v mišičju in ledvicah, brez sočasnega zadrževanja soli in vode ali refleksne tahikardije med kroničnim zdravljenjem.

Antihipertenzivni učinek perindopрила je prisoten tudi pri bolnikih z majhnimi ali normalnimi koncentracijami renina.

Perindopril deluje prek svojega aktivnega presnovka, perindoprilata. Drugi presnovki so neaktivni.

Perindopril zmanjšuje delo srca:

- z vazodilacijskim učinkom na vene, ki verjetno nastaja zaradi sprememb v presnovi prostaglandinov: zmanjšanje predobremenitve,
- z zmanjšanjem skupnega perifernega upora: zmanjšanje poobremenitve.

Študije pri bolnikih s popuščanjem srca so pokazale:

- znižanje polnilnih tlakov levega in desnega prekata,
- zmanjšanje skupnega perifernega žilnega upora,
- povečanje minutnega volumna in izboljšanje srčnega indeksa,
- povečanje regionalnega krvnega pretoka v mišičju.

Izboljšali so se tudi rezultati obremenitvenega testa.

#### *Povezan z indapamidom*

Indapamid je sulfonamidni derivat z indolnim obročem, ki je farmakološko soroden tiazidnim diuretikom. Indapamid zavira ponovno absorpcijo natrija v kortikalnem dilucijskem segmentu. Povečuje izločanje natrija in kloridov z urinom ter v manjši meri tudi izločanje kalija in magnezija, s čimer povečuje izločanje urina in deluje antihipertenzivno.

#### Farmakodinamični učinki

##### *Povezani z zdravilom Perivol Combo*

Pri bolnikih s hipertenzijo ima zdravilo Perivol Combo ne glede na starost od odmerka odvisen antihipertenzivni učinek na diastolični in sistolični krvni tlak v ležečem ali stoječem položaju. Antihipertenzivni učinek traja 24 ur. Znižanje krvnega tlaka je doseženo v manj kot enem mesecu brez tahifilaksije. Po prenehanju zdravljenja ni povratnega učinka. V kliničnih preskušanjih je sočasno jemanje perindopрила in indapamida povzročilo antihipertenzivni učinek, ki je bil sinergističen v primerjavi z učinkom posameznih učinkovin, kadar so ju uporabljali samostojno.

V multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, aktivno nadzorovani študiji PICXEL so z ehokardiografijo ocenjevali učinek kombinacije perindopрила in indapamida na hipertrofijo levega ventrikla (LVH) v primerjavi s samostojnim zdravljenjem z enalaprilom.

V študiji PICXEL so hipertenzivne bolnike s hipertrofijo levega ventrikla (opredeljena kot indeks mase levega ventrikla (LVMI)  $> 120 \text{ g/m}^2$  pri moških in  $> 100 \text{ g/m}^2$  pri ženskah) naključno razporedili bodisi v skupino, ki je prejela terc-butilaminijev perindoprilat 2 mg (kar ustreza 2,5 mg argininijevega perindoprilata ali perindoprilijevega tosilata)/indapamid 0,625 mg bodisi v skupino, ki je prejela enalapril 10 mg enkrat na dan za enoletno zdravljenje. Odmerek so prilagodili glede na urejenost krvnega tlaka do največ 8 mg terc-butilaminijevega perindoprilata (kar ustreza 10 mg argininijevega perindoprilata ali perindoprilijevega tosilata) in 2,5 mg indapamida oziroma 40 mg enalapрила enkrat na dan. Samo 34 % bolnikov je ostalo pri zdravljenju z odmerkom 2 mg terc-butilaminijevega perindoprilata (kar ustreza 2,5 mg argininijevega perindoprilata ali perindoprilijevega tosilata) in 0,625 mg indapamida (v primerjavi z 20 % bolnikov, ki je dobivalo po 10 mg enalapрила).

Ob koncu zdravljenja se je indeks mase levega ventrikla (LVMI) pomembno bolj zmanjšal v skupini perindopril/indapamid ( $-10,1 \text{ g/m}^2$ ) v primerjavi s skupino, ki je prejela enalapril ( $-1,1 \text{ g/m}^2$ ) v celotni naključno izbrani skupini bolnikov. Razlika sprememb v LVMI med skupinama je bila  $-8,3$  (95-odstotni interval zaupanja  $(-11,5, -5,0)$ ,  $p < 0,0001$ ).

Boljši učinek na LVMI so dosegli z odmerki perindopрила in indapamida, ki so bili večji od dovoljenih odmerkov za zdravilo Perivol Combo.

Glede na krvni tlak ocenjujejo, da je bila povprečna razlika med skupinama v naključno izbrani skupini bolnikov  $-5,8 \text{ mmHg}$  (95-odstotni interval zaupanja  $(-7,9, -3,7)$ ,  $p < 0,0001$ ) za sistolični krvni tlak in  $-2,3 \text{ mmHg}$  (95-odstotni interval zaupanja  $(-3,6, -0,9)$ ,  $p = 0,0004$ ) za diastolični krvni tlak v korist skupine perindopril/indapamid.

*Povezani s perindoprilom*

Perindopril deluje na vse stopnje hipertenzije: blago do zmerno ali hudo. Znižanje sistoličnega in diastoličnega arterijskega tlaka je opazno v ležečem in sedečem položaju.

Antihipertenzivni učinek po posameznem odmerku je največji od 4 do 6 ur po jemanju in se ohrani 24 ur.

Po 24 urah je stopnja rezidualnega zaviranja angiotenzin-konvertaze velika, približno 80 %.

Pri bolnikih, ki se odzivajo na zdravljenje, je normalizacija krvnega tlaka dosežena po enem mesecu in se ohranja brez tahifilaksije.

Prekinitev zdravljenja ne povzroči povratnega učinka hipertenzije.

Perindopril ima vazodilatacijske lastnosti in obnavlja prožnost glavnih arterijskih debel, odpravlja histomorfometrične spremembe v uporovnih arterijah in zmanjšuje hipertrofijo levega ventrikla.

Če je potrebno, se lahko z dodatkom tiazidnega diuretika doseže sinergistično seštevanje učinkov.

S kombinacijo zaviralca angiotenzin-konvertaze in tiazidnega diuretika se zmanjša tveganje za pojav hipokaliemije, ki drugače obstaja pri samostojnem zdravljenju z diuretikom.

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONGOING Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opazili večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

*Povezani z indapamidom*

Indapamid ima pri samostojnem zdravljenju antihipertenzivni učinek, ki traja 24 ur. Ta učinek se pojavi pri odmerkih, kjer je diuretično delovanje minimalno.

Antihipertenzivni učinek indapamida je sorazmeren z izboljšanjem prožnosti arterij ter zmanjšanjem skupnega in arteriolarnega perifernega žilnega upora.

Indapamid zmanjšuje hipertrofijo levega ventrikla.

Ko je odmerek tiazidnega diuretika ali tiazidu sorodnega diuretika presežen, antihipertenzivni učinek doseže plato, neželeni učinki pa se povečujejo še naprej. Če zdravljenje ni učinkovito, se odmerek ne sme povečevati.

Poleg tega so dokazali, da indapamid pri bolnikih s hipertenzijo kratkoročno, srednjeročno in dolgoročno:

- nima nobenega vpliva na presnovo lipidov – trigliceridov, holesterola LDL in holesterola HDL,
- nima nobenega vpliva na presnovo ogljikovih hidratov, niti pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### *Povezane s perindoprilom/indapamidom*

Sočasno jemanje perindoprila in indapamida ne spremeni njunih farmakokinetičnih lastnosti v primerjavi z ločenim jemanjem.

### *Povezane s perindoprilom*

Po peroralnem jemanju se perindopril absorbira hitro in doseže največjo koncentracijo v 1 uri. Razpolovni čas perindoprila v plazmi je 1 ura.

Perindopril je predzdravilo. Sedemindvajset odstotkov zaužitega odmerka perindoprila vstopa v krvni obtok v obliki aktivnega presnovka perindoprilata. Poleg aktivnega perindoprilata perindopril tvori še pet presnovkov, ki so vsi neaktivni. Perindoprilat doseže največjo koncentracijo v plazmi v 3 do 4 urah.

Ker uživanje hrane zmanjšuje pretvorbo v perindoprilat in zato tudi biološko uporabnost, morajo bolniki jemati perindopril peroralno v enem odmerku na dan, zjutraj pred obrokom.

Dokazali so linearno razmerje med odmerkom perindoprila in izpostavljenostjo v plazmi.

Volumen porazdelitve je pri nevezanem perindoprilatu približno 0,2 l/kg. Vežava perindoprilata na beljakovine v plazmi je 20-odstotna, večinoma na angiotenzin-konvertazo, ampak je odvisna od koncentracije.

Perindoprilat se iz telesa izloča z urinom. Končni razpolovni čas nevezane frakcije je približno 17 ur, stanje dinamičnega ravnovesja pa je doseženo v 4 dneh.

Izločanje perindoprilata iz telesa je počasnejše pri starejših in bolnikih s popuščanjem srca ali odpovedjo ledvic.

Pri bolnikih z insuficienco ledvic je zaželeno prilagajanje odmerka glede na stopnjo okvare (očistek kreatinina).

Dializni očistek perindoprilata je 70 ml/min.

Farmakokinetika perindoprila je pri bolnikih s cirozo jeter spremenjena: jetrni očistek izhodiščne molekule se zmanjša za polovico. Vendar pa se količina nastalega perindoprilata ne zmanjša, zato odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

### *Povezane z indapamidom*

Indapamid se hitro in popolnoma absorbira iz prebavil.

Pri ljudeh doseže največjo koncentracijo v plazmi približno 1 uro po peroralnem jemanju zdravila.

Vezava na beljakovine v plazmi je 79-odstotna.

Razpolovni čas izločanja je od 14 do 24 ur (povprečno 18 ur). Večkratno jemanje ne povzroča kopičenja zdravila. Izločanje iz telesa poteka pretežno z urinom (70 % odmerka) in blatom (22 %) v obliki neaktivnih presnovkov.

Pri bolnikih z insuficienco ledvic se farmakokinetika ne spremeni.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Zdravilo Perivol Combo je nekoliko bolj toksično kot njegovi posamični učinkovini. Pri podganah niso opazili povečanja sprememb na ledvicah, vendar pa je kombinacija pri psih povzročila toksične učinke na prebavila in pri podganah so opazili povečane toksične učinke za samice v primerjavi s perindoprilom.

Vendar se naštetih neželenih učinkov pojavljajo pri odmerkih, ki jih od terapevtskih loči zelo velika varnostna meja.

Predklinične študije, opravljene ločeno s perindoprilom in indapamidom, niso pokazale genotoksičnega, karcinogenega ali teratogenega učinka.

Perindopril v velikih odmerkih je zmanjšal plodnost podganjih samcev.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### *Jedro tablete*

laktoza monohidrat  
koruzni škrob  
natrijev hidrogenkarbonat  
predgeliran koruzni škrob  
povidon K30  
magnezijev stearat (E572)

#### *Filmska obloga*

delno hidroliziran polivinil alkohol (E1203)  
titanov dioksid (E171)  
makrogol/PEG 3350 (E1521)  
smukec (E553b)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

28 mesecev  
Zdravilo porabite v 100 dneh po odprtju vsebnika.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Vsebnik shranjujte tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago.  
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Vsebniki iz belega neprosojnega polipropilena z zamaškom iz belega neprosojnega polietilena, vstavljenim sušilom in omejevalnikom pretoka, ki omogoča evidentiranje odprtja, ki vsebujejo po 30, 60, 90, 90 (3 x 30) ali 100 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih navodil.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite skladno z lokalnimi predpisi.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/13/01250/006-010

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 29. 04. 2013  
Datum zadnjega podaljšanja: 12. 12. 2017

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

15. 8. 2019