

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Bionoliprel 10 mg/2,5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 6,79 mg perindoprila, kar ustreza 10 mg argininijevega perindoprilata, in 2,5 mg indapamida.

Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza monohidrat
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bela, okrogla filmsko obložena tableta s premerom 8 mm in polmerom ukrivljenosti 11 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Bionoliprel 10 mg/2,5 mg je indicirano kot nadomestno zdravljenje za bolnike z esencialno hipertenzijo, ki že imajo urejen krvni tlak s sočasnim jemanjem perindoprila in indapamida z isto kombinacijo jakosti.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Ena tableta zdravila Bionoliprel 10 mg/2,5 mg na dan v enem odmerku, najbolje zjutraj in pred obrokom.

Posebne skupine bolnikov

Starejši (glejte poglavje 4.4)

Pri starejših bolnikih morate vrednosti kreatinina v plazmi prilagoditi glede na starost, telesno maso in spol. Starejše bolnike lahko zdravite, če imajo normalno delovanje ledvic in glede na odziv krvnega tlaka.

Ledvična okvara (glejte poglavje 4.4)

Pri hudi in zmerni ledvični okvari (očistek kreatinina pod 60 ml/min) je zdravljenje kontraindicirano. Običajno zdravniško spremljanje naj zajema pogoste meritve vrednosti kreatinina in kalija.

Jetrna okvara (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2)

Pri hudi jetrni okvari je zdravljenje kontraindicirano.

Pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro prilagajanje odmerka ni potrebno.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Bionoliprel 10 mg/2,5 mg pri pediatrični populaciji še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Zdravilo Bionoliprel 10 mg/2,5 mg se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih.

Način uporabe
peroralna uporaba

4.3 Kontraindikacije

Povezane s perindoprilom

- Preobčutljivost na učinkovino ali kateri koli drug zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE)
- Angioedem (Quinckejev edem) v anamnezi ob predhodnem zdravljenju z zaviralci ACE (glejte poglavje 4.4).
- Dedni ali idiopatični angioedem.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Sočasna uporaba zdravila Bionoliprel 10 mg/2,5 mg in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerulne filtracije $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).
- Sočasna uporaba ob zdravljenju s kombinacijo sakubitril/valsartan, zdravila Bionoliprel 10 mg/2,5 mg se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od prejema zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.4 in 4.5).
- Ekstrakorporealna zdravljenja, ki vodijo v stik krvi z negativno nabito površino (glejte poglavje 4.5).
- Signifikantna obojestranska stenoza ledvične arterije ali stenoza ledvične arterije ene same delujoče ledvice (glejte poglavje 4.4).

Povezane z indapamidom

- Preobčutljivost na učinkovino ali katere koli druge sulfonamide.
- Zmerna in huda ledvična okvara (očistek kreatinina pod 60 ml/min).
- Jetrna encefalopatija.
- Huda jetrna okvara.
- Hipokaliemija.

Povezane z zdravilom Bionoliprel 10 mg/2,5 mg

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

Ker ni dovolj terapevtskih izkušenj, zdravila Bionoliprel 10 mg/2,5 mg ne smete uporabljati pri:

- bolnikov na dializi,
- bolnikov z nezdravljenim dekompenziranim srčnim popuščanjem.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebna opozorila

Skupna za perindopril in indapamid

Litij

Sočasne uporabe litija s kombinacijo perindopрила in indapamida običajno ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

Povezana s perindoprilom

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.

Zdravila, ki varčujejo s kalijem, dodatki kalija ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij

Kombinacije perindoprila in zdravil, ki varčujejo s kalijem, dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, običajno ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

Nevtropenija, agranulocitoza, trombocitopenija, anemija

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, so poročali o nevtropeniji, agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in brez drugih oteževalnih dejavnikov se nevtropenija pojavlja le redko. Izjemno previdni morate biti pri predpisovanju perindoprila bolnikom s kolagensko žilno boleznijo, imunosupresivnim zdravljenjem, če jemljejo alopurinol ali prokainamid, ali imajo kombinacijo naštetih oteževalnih dejavnikov, zlasti ob že obstoječem okvarjenem delovanju ledvic. Pri nekaterih od njih so se pojavile resne okužbe, ki se v nekaj primerih niso odzivale na intenzivno zdravljenje z antibiotiki. Če tovrstnim bolnikom predpisujete perindopril, je priporočljivo redno določanje števila levkocitov; morate jim tudi naročiti, naj poročajo o vsakem znaku okužbe (npr. vnetem žrelu ali zvišani telesni temperaturi) (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Ledvičnožilna hipertenzija

Pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali stenozo ledvične arterije ene same delujoče ledvice, ki se zdravijo z zaviralci ACE, obstaja povečano tveganje za hipotenzijo in ledvično insuficienco (glejte poglavje 4.3). Zdravljenje z diuretiki lahko navedena stanja poslabša. Do izgube ledvičnega delovanja lahko pride že ob majhnih spremembah vrednosti kreatinina v serumu tudi pri bolnikih z le enostransko stenozo ledvične arterije.

Preobčutljivost in angioedem

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, vključno s perindoprilom, so redko poročali o angioedemu obraza, okončin, ustnic, jezika, glotisa in/ali grla (glejte poglavje 4.8). Pojavi se lahko kadar koli med zdravljenjem. Pri tovrstnih bolnikih morate zdravljenje s perindoprilom takoj prekiniti in bolnika ustrezno spremljati ter zagotoviti, da simptomi popolnoma izginejo, preden bolnika odpustite. Pri bolnikih, pri katerih je bilo otekanje omejeno na obraz in ustnice, so težave večinoma minile brez zdravljenja, antihistaminiki pa so jim pomagali pri lajšanju simptomov.

Angioedem lahko ob sočasnem edemu grla povzroči smrten izid. Kadar zajame jezik, glotis ali grlo in grozi zapora dihalnih poti, je takoj potrebno ustrezno zdravljenje, ki lahko obsega subkutano dajanje raztopine adrenalina v razmerju 1 : 1000 (0,3 do 0,5 ml) in/ali ohranjanje odprtih dihalnih poti.

Pri bolnikih črne rase, ki so jemali zaviralce ACE, so v primerjavi z drugimi bolniki opažali večjo pojavnost angioedema.

Pri bolnikih z angiodemom v anamnezi, ki ni bil povezan z zdravljenjem z zaviralci ACE, je tveganje za njegov nastanek ob jemanju zaviralca ACE večje (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, so redko opažali angioedem črevesa. Bolniki so tožili o trebušnih bolečinah (z navzeo ali bruhanjem ali brez njiju). Nekateri predhodno niso imeli angioedema obraza in imeli so normalne vrednosti esteraze C1. Angioedem so odkrivali s preiskavami, ki so vključevale računalniško tomografijo trebuha ali ultrazvočni pregled oziroma med kirurškim posegom. Simptomi so izginili po ukinitvi zaviralca ACE. Če bolniki, ki jemljejo zaviralce ACE, tožijo o trebušnih bolečinah, morate pri diferencialni diagnozi upoštevati angioedem črevesa.

Sočasna uporaba perindoprila s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za angioedem (glejte poglavje 4.3). Kombinacije sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od zadnjega odmerka pri zdravljenju s perindoprilom. Če bolnik prekine zdravljenje s kombinacijo sakubitril/valsartan, se zdravljenja s perindoprilom ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z zaviralci neprilizina (NEP) (npr. racekadotrilom), zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in gliptini (npr. linagliptinom, saksagliptinom, sitagliptinom, 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 gliptinov (npr. linagliptina, saksagliptina, sitagliptina, vildagliptina) potrebna previdnost.

Anafilaktoidne reakcije med desenzibilizacijo

Poročali so, da je nekaj posameznih bolnikov doživelo dolgotrajne, smrtno nevarne anafilaktoidne reakcije, ko so prejemali zaviralce ACE med desenzibilizacijskim zdravljenjem s strupi kožokrilcev (čebel, os). Pri uporabi zaviralcev ACE pri bolnikih z alergijami, ki prestajajo desenzibilizacijsko zdravljenje, morate biti previdni in se jim izogibati pri tistih, ki prestajajo imunoterapijo s strupi. Tovrstne reakcije bi lahko preprečili z začasno odtegnitvijo zaviralcev ACE najmanj 24 ur pred zdravljenjem pri bolnikih, ki potrebujejo tako zaviralce ACE kot tudi desenzibilizacijo.

Anafilaktoidne reakcije med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL)

Bolniki, ki so jemali zaviralce ACE med aferezo lipoproteinov majhne gostote z dekstran sulfatom, so v redkih primerih doživeli smrtno nevarne anafilaktoidne reakcije. Tovrstnim reakcijam so se izognili z začasno odtegnitvijo zaviralcev ACE pred vsako aferezo.

Bolniki na hemodializi

Pri bolnikih, ki so prestajali dializo z visokopretočnimi membranami (npr. AN 69®) in sočasno jemali zaviralce ACE, so poročali o anafilaktoidnih reakcijah. Pri tovrstnih bolnikih premislite o uporabi druge vrste dializnih membran ali drugega razreda antihipertenzivov.

Primarni aldosteronizem

Bolniki s primarnim hiperaldosteronizmom se običajno ne bodo odzvali na antihipertenzivna zdravila, ki delujejo preko zaviranja sistema renin-angiotenzin. Uporaba tega zdravila zato pri teh bolnikih ni priporočljiva.

Nosečnost

Zdravljenja z zaviralci ACE se ne sme začeti 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 zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Povezana z indapamidom

Jetrna encefalopatija

Pri bolnikih z okvarjenim jetrnim delovanjem, zlasti v primeru neravnovesja elektrolitov, lahko tiazidni in tiazidom sorodni diuretiki povzročijo jetrno encefalopatijo, ki lahko napreduje v hepatično komo. Jemanje diuretika morate v takšnem primeru takoj prekiniti.

Fotosenzitivnost

Pri bolnikih, ki so jemali tiazidne in sorodne diuretike, so poročali o primerih fotosenzitivnosti (glejte poglavje 4.8). Če med zdravljenjem bolnik doživi fotosenzitivno reakcijo, je priporočljivo, da prekinete zdravljenje. Če menite, da bi bilo potrebno ponovno uvesti diuretik, je priporočljivo, da si bolnik izpostavljene predele kože zaščiti pred soncem ali umetnimi UVA žarki.

Previdnostni ukrepi

Skupni za perindopril in indapamid

Ledvična okvara

Pri bolnikih s hudo in zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina < 60 ml/min) je zdravljenje kontraindicirano.

Pri nekaterih bolnikih s hipertenzijo brez predhodne zaznavne okvare ledvic, pri katerih ledvične krvne preiskave pokažejo funkcijsko ledvično popuščanje, morate zdravljenje prekiniti in ga morda ponovno uvesti, v manjšem odmerku ali le z eno od učinkovin.

Pri tovrstnih bolnikih običajno zdravniško spremljanje zajema pogoste meritve 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 srčnim popuščanjem ali primarno ledvično odpovedjo, vključno s stenozo ledvične arterije.

Zdravila običajno ne priporočamo v primeru obojestranske stenoze ledvične arterije ali ene same delujoče ledvice.

Hipotenzija ter izguba vode in elektrolitov

Ob že obstoječem pomanjkanju natrija (zlasti pri bolnikih s stenozo ledvične arterije) obstaja tveganje za nenadno hipotenzijo. Zato morate bolnike sistematično preiskovati, da ugotovite klinične znake izgube vode in elektrolitov, ki se lahko pojavijo pri bolnikih z vmesno epizodo diareje ali bruhanja. Pri tovrstnih bolnikih morate redno meriti elektrolite v plazmi.

Pri bolnikih z izrazito hipotenzijo je lahko potrebna intravenska infuzija izotonične fiziološke raztopine.

Prehodna hipotenzija ni kontraindikacija za nadaljevanje zdravljenja. Ko ponovno vzpostavite zadovoljiv volumen krvi in krvni tlak, lahko zdravljenje spet uvedete, v zmanjšanem odmerku ali le z eno od učinkovin.

Vrednosti kalija

Kombinacija perindoprila in indapamida ne prepreči pojava hipokaliemije, zlasti ne pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali ledvičnim popuščanjem. Kot ob jemanju vsakega antihipertenziva v kombinaciji z diuretikom, morate redno meriti vrednosti kalija v plazmi.

Pomožne snovi

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati zdravila Bionoliprel 10 mg/2,5 mg.

Vrednost natrija

Zdravilo Bionoliprel 10 mg/2,5 mg vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Povezani s perindoprilom

Kašelj

Pri jemanju zaviralcev angiotenzinske konvertaze so poročali o suhem kašlju. Značilno je, da je trdovraten in preneha po ukinitvi zdravljenja. Če opazite ta simptom, upoštevajte, da je lahko iatrogenega izvora. Kadar je zaviralec angiotenzinske konvertaze še vedno najboljša izbira, lahko razmislite o nadaljevanju zdravljenja.

Pediatrična populacija

Učinkovitosti in prenašanja perindoprila v monoterapiji ali kombinaciji pri otrocih in mladostnikih niso ugotavljali.

Tveganje za pojav arterijske hipotenzije in/ali ledvičnega popuščanja (pri bolnikih s srčnim popuščanjem, izgubo vode in elektrolitov...)

Močno spodbujanje renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema 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, stenozo ledvične arterije, kongestivno srčno popuščanje ali cirozo z edemi in ascitesom.

Zlasti ob prvem odmerku in v prvih dveh tednih zdravljenja lahko zaviranje renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema z zaviralcem angiotenzinske konvertaze povzroči nenadno znižanje krvnega tlaka in/ali zvišanje vrednosti kreatinina v plazmi, kar kaže na funkcijsko ledvično popuščanje. To lahko včasih – čeprav redko – nastopi akutno, čas do pojava pa je lahko različen. Takšnim bolnikom morate zdravilo nato uvajati v manjšem odmerku in ga postopoma povečevati.

Starejši

Pred začetkom zdravljenja morate opraviti preiskave delovanja ledvic in vrednosti kalija. Začetni odmerek nato prilagajajte glede na odziv krvnega tlaka, zlasti pri bolnikih z izgubo vode in elektrolitov, da bi preprečili nenaden pojav hipotenzije.

Ateroskleroza

Pri vseh bolnikih obstaja tveganje za hipotenzijo, vendar morate biti še posebej previdni pri tistih z ishemično boleznijo srca ali nezadostnim možganskim krvnim pretokom in zdravilo uvesti v majhnem odmerku.

Ledvičnožilna hipertenzija

Bolnike z ledvičnožilno hipertenzijo zdravite z revaskularizacijo. Kljub temu so zaviralci angiotenzinske konvertaze lahko koristni pri tistih bolnikih z ledvičnožilno hipertenzijo, ki čakajo na korektivni kirurški poseg ali kadar takšen poseg ni mogoč.

Zdravljenje z zdravilom Bionoliprel 10 mg/2,5 mg ni primerno pri bolnikih z ugotovljeno stenozo ledvične arterije ali sumom nanjo, ker morate pri njih zdravljenje začeti v bolnišnici z odmerki, ki so manjši od tistih v zdravilu Bionoliprel 10 mg/2,5 mg.

Odpoved srca/hudo srčno popuščanje

Pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (IV. razred) zdravljenje z zdravilom Bionoliprel 10 mg/2,5 mg ni primerno, ker mora uvajanje zdravljenja potekati pod zdravniškim nadzorom in z manjšim začetnim odmerkom. Bolnikom s hipertenzijo in ishemično boleznijo srca ne smete ukiniti zdravljenja z zaviralci receptorjev beta, temveč jim zaviralce ACE dodajte.

Bolniki s sladkorno boleznijo

Pri bolnikih z od inzulina odvisno sladkorno boleznijo (spontana težnja k zvišani koncentraciji kalija) zdravljenje z zdravilom Bionoliprel 10 mg/2,5 mg ni primerno, ker mora uvajanje zdravljenja potekati pod zdravniškim nadzorom in z manjšim začetnim odmerkom. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki jemljejo peroralne antidiabetike ali insulin, morate pazljivo spremljati vrednost glukoze v krvi v prvem mesecu zdravljenja z zaviralci ACE (glejte poglavje 4.5).

Etnične razlike

Kot velja za druge zaviralce angiotenzinske konvertaze, se zdi, da tudi perindopril manj učinkovito znižuje krvni tlak pri bolnikih črne rase kot pri drugih bolnikih, mogoče zaradi večje razširjenosti stanj z nizko vrednostjo renina pri bolnikih črne rase s hipertenzijo.

Kirurški poseg in anestezija

Zaviralci angiotenzinske konvertaze lahko povzročijo hipotenzijo med anestezijo, zlasti kadar lahko tudi dani anestetik deluje hipotenzivno.

Priporočamo torej ukinitvev zdravljenja z dolgodelujočimi zaviralci angiotenzinske konvertaze, kot je perindopril, in sicer en dan pred kirurškim posegom, če je mogoče.

Zožitev aortne ali mitralne zaklopke in hipertrofična kardiomiopatija

Pri uporabi zaviralcev ACE pri bolnikih z zaporo iztočnega trakta levega prekata morate biti previdni.

Odpoved jeter

Redko so bili zaviralci ACE povezani s sindromom, ki se je začel s holestatsko zlatenico in nadaljeval v fulminantno jetrno nekrozo in (včasih) povzročil smrt. Mehanizem tega sindroma ni pojasnjen. Bolnikom, ki jemljejo zaviralce ACE in razvijejo zlatenico ali znatno zvišane vrednosti jetrnih encimov, morate zaviralec ACE ukiniti in jih imeti pod ustreznim zdravniškim nadzorom (glejte poglavje 4.8).

Hiperkaliemija

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, vključno s perindoprilom, so opažali zvišane vrednosti kalija v serumu. Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znoten. Dejavniki tveganja za hiperkaliemijo zajemajo ledvično popuščanje, poslabšanje delovanja ledvic, starost (> 70 let), sladkorno bolezen, vmesne dogodke – zlasti dehidracijo, akutno dekompenzacijo srca, presnovno acidozo, sočasno jemanje diuretikov, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolaktona, eplerenona, triamterena, amilorida ...), dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, in sočasno jemanje drugih zdravil, povezanih s povečanjem kalija v serumu (npr. heparinov, kotrimoksazola, imenovanega tudi trimetoprim/sulfametoksazol, drugih zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II, acetilsalicilne kisline ≥ 3 g/dan, zaviralcev COX-2 in neselektivnih nesteroidnih antirevmatikov (NSAID), imunosupresivnih zdravil, kot sta ciklosporin ali takrolimus, trimetoprim), in zlasti antagonistov aldosterona ali antagonistov receptorjev angiotenzina. Jemanje dodatkov kalija, diuretikov, ki varčujejo s kalijem, ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, lahko zlasti pri bolnikih z motenim delovanjem ledvic privede do signifikantnega zvišanja vrednosti kalija v serumu. Hiperkaliemija lahko povzroči resne aritmije, včasih s smrtnim izidom. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, je treba diuretike, ki varčujejo s kalijem, in antagoniste receptorjev angiotenzina uporabljati previdno in pri njih spremljati kalij v serumu in delovanje ledvic. Če menite, da je tovrstno sočasno jemanje ustrezno, morate biti pri predpisovanju previdni in pogosto meriti kalij v serumu (glejte poglavje 4.5).

Povezani z indapamidom

Ravnovesje vode in elektrolitov

Vrednosti natrija

Izmeriti jih morate pred začetkom zdravljenja in meritve nato ponavljati v rednih presledkih. Znižanje vrednosti natrija je lahko sprva asimptomatično, zato so nujne redne preiskave, ki morajo biti pogostejše pri starejših ter bolnikih s cirozo (glejte poglavji 4.8 in 4.9). Vsako zdravljenje z diuretikom lahko povzroči hiponatriemijo, včasih z zelo resnimi posledicami. Hiponatriemija s hipovolemijo lahko povzroči dehidracijo in ortostatsko hipotenzijo. Sočasna izguba kloridnih ionov lahko privede do sekundarne kompenzacijske metabolične alkaloze: pojavnost in stopnja tega učinka sta majhni.

Vrednosti kalija

Izguba kalija s hipokaliemijo predstavlja veliko tveganje pri tiazidnih in sorodnih diuretikih. Hipokaliemija lahko povzroči mišične motnje. Poročali so o primerih rhabdomiolize, predvsem v okviru hude hipokaliemije. Tveganje za pojav znižanih vrednosti kalija (< 3,4 mmol/l) morate preprečiti pri določenih visoko rizičnih skupinah bolnikov, na primer pri starejših in/ali 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 srčnim popuščanjem. Pri tovrstnih bolnikih hipokaliemija poveča kardiotsičnost srčnih glikozidov in tveganje za motnje srčnega ritma. Bolniki s podaljšanim intervalom QT prav tako sodijo v rizično skupino, ne glede na to, ali je stanje prirojeno ali iatrogeno. Kot bradikardija je tudi hipokaliemija dejavnik, ki spodbuja nastop hudih motenj srčnega ritma, zlasti *torsades de pointes*, ki lahko povzročijo smrtni izid. V vseh primerih morate pogosteje meriti vrednosti kalija. Prve meritve vrednosti kalija v plazmi opravite v prvem tednu zdravljenja. Če opazite nizke vrednosti kalija, jih morate zvišati.

Vrednosti kalcija

Tiazidni in sorodni diuretiki lahko zmanjšajo izločanje kalcija z urinom ter povzročijo blago in prehodno zvišanje njegove vrednosti v plazmi. Izrazito povečane vrednosti kalcija lahko kažejo na neodkrit hiperparatiroidizem. Pri takšnih bolnikih morate zdravljenje prekiniti in nato pregledati delovanje obščitnic.

Glukoza v krvi

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je pomembno, da jim merite glukozo v krvi, zlasti če imajo nizke vrednosti kalija.

Sečna kislina

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

Delovanje ledvic in diuretiki

Tiazidni in sorodni diuretiki so v celoti učinkoviti samo, če ima bolnik normalno ali le rahlo okvarjeno delovanje ledvic (vrednosti kreatinina manj kot približno 25 mg/l, to je 220 µmol/l pri odraslih).

Starejšim bolnikom morate vrednosti kreatinina v plazmi prilagoditi glede na starost, telesno maso in spol po Cockcroftovi formuli:

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

kjer je: starost izražena v letih,

telesna masa v kg,

vrednost kreatinina v plazmi v µmol/l.

Formula je primerna za starejše moške, za ženske jo prilagodite tako, da rezultat pomnožite z 0,85.

Hipovolemija zaradi izgube vode in natrija, ki jo povzroči diuretik na začetku zdravljenja, povzroči zmanjšanje glomerulne filtracije. To lahko povzroči povečanje vrednosti sečnine in kreatinina v krvi. Takšno prehodno funkcijsko ledvično popuščanje nima neželenih posledic pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, vendar lahko poslabša že obstoječo ledvično okvaro.

Športniki

Športniki naj upoštevajo, da zdravilo vsebuje učinkovino, ki lahko povzroči pozitiven izvid testov za doping.

Odstop žilnice, akutna miopija in sekundarni glavkom z zaprtim zakotjem

Sulfonamidi ali zdravila z derivati sulfonamida lahko povzročijo idiosinkratično reakcijo, ki povzroči odstop žilnice z okvaro vidnega polja, prehodno miopijo in akutni glavkom z zaprtim zakotjem.

Simptomi vključujejo nenadno poslabšanje ostrine vida ali očesno bolečino in se praviloma pojavijo v obdobju nekaj ur do nekaj tednov po začetku jemanja zdravila. Nezdravljeni akutni glavkom z zaprtim zakotjem lahko vodi v trajno izgubo vida. Primarno zdravljenje je čim hitrejša prekinitev jemanja zdravila. Če se očesni tlak ne uravna, je lahko potrebno takojšnje zdravljenje z zdravili ali operativno zdravljenje. Med dejavniki tveganja za pojav akutnega glavkoma z zaprtim zakotjem so lahko alergije na sulfonamide ali penicilin v anamnezi.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Skupne za perindopril in indapamid

Sočasna uporaba, ki ni priporočljiva:

- **Litij:** Pri sočasni uporabi litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem zvišanju koncentracij litija v serumu in toksičnosti. Uporabe kombinacije perindoprila in indapamida z litijem ne priporočamo, če pa se izkaže za nujno, je treba skrbno spremljati vrednosti litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba, ki zahteva posebno pozornost:

- **Baklofen:** Povečan antihipertenzivni učinek. Spremljajte krvni tlak in prilagodite odmere

- antihipertenziva, če je potrebno.
- **Nesteroidni antirevmatiki (NSAID) (vključno z acetilsalicilno kislino ≥ 3 g na dan):** Če bolniki jemljejo zaviralce ACE sočasno z nesteroidnimi antirevmatiki (npr. acetilsalicilno kislino v odmerkih za protivnetno zdravljenje, zaviralci COX-2 in neselektivnimi nesteroidnimi antirevmatiki), se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša. Sočasno jemanje zaviralcev ACE in nesteroidnih antirevmatikov lahko povzroči povečanje tveganja za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možnostjo akutne odpovedi ledvic, in povečanje vrednosti kalija v serumu, zlasti pri bolnikih s predhodno zmanjšanim delovanjem ledvic. Pri sočasnem predpisovanju morate biti previdni, zlasti pri starejših bolnikih. Bolniki morajo dobivati dovolj tekočine, razmisliti pa morate tudi o spremljanju delovanja ledvic, na začetku sočasnega zdravljenja in nato v rednih presledkih.

Sočasna uporaba, ki zahteva določeno previdnost:

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

Povezane s perindoprilom

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). Kombinacije sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od zadnjega odmerka pri zdravljenju s perindoprilom. Zdravljenja s perindoprilom se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in gliptini (npr. linagliptinom, saksagliptinom, sitagliptinom, vildagliptinom) lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki povzročajo hiperkaliemijo:

- Čeprav serumski kalij običajno ostane v normalnih mejah, se pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Bionoliprel 10 mg/2,5 mg, lahko pojavi hiperkaliemija. Nekatera zdravila ali terapevtski razredi lahko povečajo pojavnost hiperkaliemije: aliskiren, kalijeve soli, diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), zaviralci ACE, antagonist receptorjev angiotenzina II, nesteroidni antirevmatiki (NSAID), heparini, imunosupresivna zdravila, kot sta ciklosporin ali takrolimus, trimetoprim in kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), saj je za trimetoprim znano, da deluje kot diuretik, ki varčuje s kalijem, podobno kot amilorid. Kombinacija teh zdravil poveča tveganje za hiperkaliemijo. Zato kombinacija zdravila Bionoliprel 10 mg/2,5 mg z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva. Če je sočasna uporaba indicirana, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati kalij v serumu.

Sočasna uporaba, ki je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3):

- **Aliskiren:** Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali ledvično okvaro se poveča tveganje za hiperkaliemijo, poslabšanje delovanja ledvic ter povečano srčno-žilno obolenost in umrljivost.
- **Ekstrakorporealna zdravljenja:** Ekstrakorporealna zdravljenja, ki vodijo v stik krvi z negativno nabitimi površinami, npr. dializa ali hemofiltracija z določenimi visokopretočnimi membranami (npr. poliakrilonitrilnimi membranami) in afereza lipoproteinov majhne gostote z dekstranovim sulfatom, zaradi večjega tveganja za hude anafilaktoidne reakcije (glejte poglavje

4.3). Če je takšno zdravljenje potrebno, je treba razmisliti o uporabi drugačne vrste dializne membrane ali drugi skupini antihipertenzivov.

Sočasna uporaba, ki ni priporočljiva:

- **Aliskiren:** Pri bolnikih, ki nimajo sladkorne bolezni ali ledvične okvare, se poveča tveganje za hiperkaliemijo, poslabšanje delovanja ledvic ter povečano srčno-žilno obolevnost in umrljivost (glejte poglavje 4.4).
- **Sočasno zdravljenje z zaviralci ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina:** Pri bolnikih z ugotovljeno aterosklerozo, srčnim popuščanjem ali sladkorno boleznijo z okvaro tarčnih organov so v literaturi poročali, da je bilo sočasno zdravljenje z zaviralcem ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina povezano z večjo pogostnostjo hipotenzije, sinkope, hiperkaliemije in poslabšanja delovanja ledvic (vključno z akutno ledvično odpovedjo) v primerjavi z zdravljenjem s samo enim zaviralcem sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Dvojna blokada (npr. s kombinacijo zaviralca ACE in antagonista receptorjev angiotenzina II) mora biti omejeno samo na individualno določene bolnike s pozornim spremljanjem delovanja ledvic, vrednosti kalija ter krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).
- **Estramustin:** Tveganje za povečanje neželenih učinkov kot je angionevrotični edem (angioedem).
- **Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. triamteren, amilorid...), kalijeve soli:** Hiperkaliemija (potencialno smrtna), še posebej v povezavi z ledvično okvaro (dodatni hiperkaliemični učinki). Kombinacija perindoprila z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Če je sočasna uporaba vseeno indicirana, je potrebna previdnost in pogosto spremljanje kalija v serumu. Za uporabo spironolaktona pri srčnem popuščanju glejte odstavek 'Sočasna uporaba, ki zahteva posebno pozornost'.

Sočasna uporaba, ki zahteva posebno pozornost:

- **Antidiabetična zdravila (insulin, peroralni hipoglikemiki):** Epidemiološke študije nakazujejo, da sočasna uporaba zaviralcev ACE in antidiabetičnih zdravil (inzulini, peroralni hipoglikemiki) lahko povzroči povečan učinek na znižanje glukoze v krvi s tveganjem za hipoglikemijo. Ta pojav se pogosteje pojavi med prvimi tedni sočasnega zdravljenja in pri bolnikih z ledvično okvaro.
- **Diuretiki, ki ne varčujejo s kalijem:** Po uvedbi zdravljenja z zaviralci ACE se lahko pri bolnikih, ki jemljejo diuretike, še posebej pri tistih s hipovolemijo in/ali pomanjkanjem soli, pojavi preveliko znižanje krvnega pritiska. Možnost pojava hipotenzivnega učinka se lahko zmanjša z ukinitvijo diuretika, povečanjem vnosa tekočin ali soli pred uvedbo zdravljenja z majhnimi ter nato postopoma večjimi odmerki perindoprila.
Pri arterijski hipertenziji, kjer je predhodno zdravljenje z diuretikom lahko povzročilo hipovolemijo in/ali pomanjkanje soli, je potrebno pred uvedbo zaviralca ACE diuretik ukiniti. Diuretiki, ki ne varčujejo s kalijem, se kasneje lahko ponovno uvedejo. V nasprotnem primeru je potrebno zaviralec ACE uvesti v zelo majhnem odmerku in odmerek postopoma povečevati. Pri kongestivnem srčnem popuščanju zdravljenem z diuretikom je potrebno zaviralec ACE uvesti v zelo majhnem odmerku, če je mogoče po zmanjšanju odmerka sočasno uporabljenega diuretika, ki ne varčuje s kalijem.
V vseh primerih je potrebno spremljati delovanje ledvic (vrednosti kreatinina) v prvih nekaj tednih zdravljenja z zaviralcem ACE.
- **Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (eplerenon, spironolakton):** Z eplerenonom in spironolaktonom v odmerkih med 12,5 mg in 50 mg na dan in z majhnimi odmerki zaviralcev ACE: Pri zdravljenju srčnega popuščanja razreda II - IV (NYHA) z iztisnim deležem < 40 % obstaja pri bolnikih, predhodno zdravljenih z zaviralci ACE in diuretiki zanke, tveganje za potencialno smrtno hiperkaliemijo, še posebej v primeru neupoštevanja priporočil glede predpisovanja te kombinacije. Pred uvedbo kombinacije teh zdravil preverite, ali ima bolnik hiperkaliemijo in ledvično okvaro.
Priporočeno je natančno spremljanje vrednosti kalija in kreatinina v serumu enkrat na teden v prvem mesecu zdravljenja in kasneje enkrat na mesec.

Sočasna uporaba, ki zahteva določeno previdnost:

- **Antihipertenzivi in vazodilatatorji:** Sočasno jemanje teh zdravil lahko poveča hipotenzivni učinek perindopriila. Sočasno jemanje z nitroglicerinom in preostalimi nitrati ali drugimi vazodilatatorji lahko dodatno zniža krvni tlak.
- **Alopurinol, citostatiki ali imunosupresivi, sistemski kortikosteroidi ali prokainamid:** Sočasno jemanje z zaviralci ACE lahko poveča tveganje za pojav levkopenije (glejte poglavje 4.4).
- **Anestetiki:** Zaviralci ACE lahko okrepijo hipotenzivni učinek nekaterih anestetikov (glejte poglavje 4.4).
- **Simpatikomimetiki:** Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek zaviralcev ACE.
- **Zlato:** Pri bolnikih, ki so jih sočasno zdravili z zlatom v injekcijah (natrijevim avrotiomalatom) in zaviralci ACE, vključno s perindoprilom, so redko opažali nitritoidne reakcije (simptomi so zajemali zardevanje obraza, navzeo, bruhanje in hipotenzijo).

Povezane z indapamidom

Sočasna uporaba, ki zahteva posebno pozornost:

- **Zdravila, ki povzročajo torsades de pointes:** Zaradi tveganja hipokaliemije se mora indapamid uvesti previdno, kadar gre za sočasno uporabo z zdravili, ki povzročajo torsades de pointes, kot so, vendar niso omejena na:
 - antiaritmične učinkovine razreda IA (npr. kinidin, hidrokinidin, disopiramid),
 - antiaritmične učinkovine razreda III (npr. amjodaron, dofetilid, ibutilid, bretilij, sotalol),
 - nekatere antipsihotike
fenotiazine (npr. klorpromazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluperazin),
benzamide (npr. amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid),
butirofenone (npr. droperidol, haloperidol),
druge antipsihotike (npr. pimoqid),
druge učinkovine (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin intravensko, halofantrin, mizolastin, moksifloksacin, pentamidin, sparfloksacin, vinkamin intravensko, metadon, astemizol, terfenadin).Preprečiti morate nizke vrednosti kalija in jih po potrebi korigirati: spremljati morate tudi interval QT.
- **Zdravila, ki znižujejo vrednost kalija:** amfotericin B (intravensko), glukokortikoidi in mineralokortikoidi (sistemski), tetrakosaktid, stimulantna odvajala: povečajo tveganje za pojav hipokaliemije (seštevanje učinka). Vrednosti kalija morate spremljati in jih popraviti, če je potrebno. Posebej morate biti pozorni pri bolnikih, ki se zdravijo z digitalisom. Predpisujte nestimulantna odvajala.
- **Pripravki digitalisa:** Nizke vrednosti kalija okrepijo toksične učinke digitalisa. Spremljati morate vrednosti kalija in elektrokardiogram ter ponovno določiti zdravljenje, če je potrebno.
- **Alopurinol:** Sočasno zdravljenje z indapamidom lahko poveča pojavnost preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.

Sočasna uporaba, ki zahteva določeno previdnost:

- **Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (amilorid, spironolakton, triamteren):** Smiselne kombinacije so koristne za nekatere bolnike, vendar lahko vseeno prihaja do hipokaliemije ali hiperkaliemije (zlasti pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem ali sladkorno boleznijo). Spremljajte vrednost kalija v plazmi in elektrokardiogram ter prilagodite zdravljenje, če je potrebno.
- **Metformin:** Laktacidoza zaradi metformina, ki jo povzroči morebitno funkcijsko ledvično popuščanje, povezano z diuretiki, zlasti diuretiki zanke. Pri moških z vrednostmi kreatinina v plazmi več kot 15 mg/l (135 µmol/l) in ženskah z več kot 12 mg/l (110 µmol/l) ne uporabljajte metformina.
- **Jodirana rentgenska kontrastna sredstva:** Pri bolnikih z dehidracijo zaradi diuretikov je

tveganje za pojav akutne odpovedi ledvic povečano, zlasti ob velikih odmerkih jodiranih rentgenskih kontrastnih sredstev. Pred dajanjem jodiranega rentgenskega kontrastnega sredstva morate bolnika rehidrirati.

- **Kalcij (soli):** Tveganje za zvišanje vrednosti kalcija zaradi zmanjšanega izločanja kalcija z urinom.
- **Ciklosporin, takrolimus:** Tveganje za zvišanje vrednosti kreatinina brez spremembe vrednosti ciklosporina v krvnem obtoku, tudi brez izgube soli in dehidracije.
- **Kortikosteroidi, tetrakosaktid (sistemska uporaba):** Zmanjšan antihipertenzivni učinek (zadrževanje vode in natrija v telesu zaradi kortikosteroidov).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Glede na učinke posameznih učinkovin kombinacije v tem zdravilu na nosečnost in dojenje, uporaba zdravila Bionoliprel 10 mg/2,5 mg v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva. Zdravilo Bionoliprel 10 mg/2,5 mg je kontraindicirano v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti. Zdravilo Bionoliprel 10 mg/2,5 mg ni priporočljivo med dojenjem. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Bionoliprel 10 mg/2,5 mg, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Nosečnost

Povezano s perindoprilom

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

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno 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 zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti 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 zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzijo, hiperkaliemijo) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti zaviralcem ACE od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale zaviralce ACE, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Povezano z indapamidom

Podatkov o uporabi indapamida pri nosečnicah ni oziroma so omejeni (manj kot 300 izpostavljenih nosečnosti). Dolgotrajna izpostavljenost tiazidom v tretjem trimesečju nosečnosti lahko zmanjša materin plazemski volumen, kakor tudi pretok krvi skozi maternico in placento, kar lahko pri zarodku povzroči placentalno ishemijo in zaostajanje v rasti.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi indapamida bolje izogibati.

Dojenje

Zdravilo Bionoliprel 10 mg/2,5 mg ni priporočljivo med dojenjem.

Povezano s perindoprilom

Ker ni na voljo podatkov glede uporabe perindoprila med dojenjem, uporaba perindoprila ni priporočljiva. Med dojenjem ima prednost alternativno antihipertenzivno zdravljenje z dobro uveljavljenim varnostnim profilom, še posebno če gre za novorojenčka ali nedonošenčka.

Povezano z indapamidom

Ni dovolj podatkov o izločanju indapamida/presnovkov v materino mleko. Lahko se pojavi preobčutljivost na sulfonamidna zdravila in hipokaliemija. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti.

Indapamid je zelo podoben tiazidnim diuretikom, ki so bili v času dojenja povezani z zmanjšanjem ali celo ustavitvijo izločanja mleka.

Uporaba indapamida med dojenjem ni priporočljiva.

Plodnost

Povezano s perindoprilom in z indapamidom

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja niso pokazale učinka na plodnost pri samicah in samcih podgan (glejte poglavje 5.3). Vplivov na plodnost pri človeku ni pričakovati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Učinkovini posamezno ali v kombinaciji v zdravilu Bionoliprel 10 mg/2,5 mg ne vplivata na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, vendar se pri nekaterih bolnikih lahko pojavijo posamezne reakcije, povezane z nizkim krvnim tlakom, zlasti na začetku zdravljenja ali v kombinaciji z drugim antihipertenzivom.

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

4.8 Neželeni učinki

a. Povzetek varnostnega profila

Jemanje perindoprila zavira os renin-angiotenzin-aldosteron in zmanjšuje izgubo kalija, ki jo povzroča indapamid. Hipokaliemijo (vrednost kalija < 3,4 mmol/l) so opazili pri šestih odstotkih bolnikov, ki so jemali zdravilo Bionoliprel 10 mg/2,5 mg.

Najpogosteje poročani neželeni učinki, ki so jih opazili:

- s perindoprilom: omotica, glavobol, parestezija, disgevizija, okvara vida, vrtoglavica, tinitus, hipotenzija, kašelj, dispneja, bolečina v trebuhu, zaprtje, dispepsija, driska, navzea, bruhanje, pruritus, izpuščaj, mišični spazmi in astenija.
- z indapamidom: preobčutljivost (reakcije, predvsem dermatološke, pri bolnikih, ki so nagnjeni k alergijskim in astmatičnim reakcijam) in makulopapularni izpuščaj.

b. Tabelarični seznam neželenih učinkov

V kliničnih študijah in/ali pri uporabi zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet so opazili naslednje neželene učinke in jih razvrstili po navedenih kategorijah pogostnosti:

zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

MedDRA Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost	
		perindopril	indapamid
Infekcijske in parazitske bolezni	rinitis	zelo redki	-
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	eozinofilija	občasni*	-
	agranulocitoza (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	zelo redki
	aplastična anemija	-	zelo redki
	pancitopenija	zelo redki	-
	levkopenija	zelo redki	zelo redki
	nevtropenija (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	-
	hemolitična anemija	zelo redki	zelo redki
	trombocitopenija (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	zelo redki
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost (reakcije, predvsem dermatološke, pri bolnikih, ki so nagnjeni k alergijskim in astmatičnim reakcijam)	-	pogosti
Presnovne in prehranske motnje	hipoglikemija (glejte poglavji 4.4 in 4.5)	občasni*	-
	hiperkaliemija, reverzibilna ob ukinitvi (glejte poglavje 4.4)	občasni*	-
	hiponatriemija (glejte poglavje 4.4)	občasni*	neznana pogostnost
	hiperkalcemija	-	zelo redki
	izguba kalija s hipokaliemijo, ki je še posebej resna pri določenih rizičnih skupinah bolnikov (glejte poglavje 4.4)	-	neznana pogostnost
Psihiatrične motnje	spremembe razpoloženja	občasni	-
	motnje spanja	občasni	-
	zmedenost	zelo redki	-
Bolezni živčevja	omotica	pogosti	-
	glavobol	pogosti	redki
	parestezija	pogosti	redki
	disgevizija	pogosti	-
	somnolenca	občasni*	-
	sinkopa	občasni*	neznana pogostnost
	možganska kap, verjetno sekundarno po preveliki hipotenziji pri bolnikih iz rizičnih skupin (glejte poglavje 4.4).	zelo redki	-
	možnost pojava jetrne encefalopatije pri bolnikih z jetrnim popuščanjem (glejte poglavji 4.3 in 4.4)	-	neznana pogostnost

Očesne bolezni	okvara vida	pogosti	neznana pogostnost
	miopija (glejte poglavje 4.4)	-	neznana pogostnost
	akutni glavkom z zaprtim zakotjem	-	neznana pogostnost
	odstop žilnice	-	neznana pogostnost
	zamegljen vid	-	neznana pogostnost
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	vrtočlavica	pogosti	redki
	tinitus	pogosti	-
Srčne bolezni	palpitacije	občasni*	-
	tahikardija	občasni*	-
	angina pectoris (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	-
	aritmije (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)	zelo redki	zelo redki
	miokardni infarkt, verjetno sekundarno po preveliki hipotenziji pri bolnikih iz rizičnih skupin (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	-
	torsade de pointes (lahko smrtno) (glejte poglavji 4.4 in 4.5)	-	neznana pogostnost
Žilne bolezni	hipotenzija (in učinki povezani s hipotenzijo) (glejte poglavje 4.4)	pogosti	zelo redki
	vaskulitis	občasni*	-
	Raynaudov fenomen	neznana pogostnost	-
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj (glejte poglavje 4.4)	pogosti	-
	dispneja	pogosti	-
	bronhospazem	občasni	-
	eozinofilna pljučnica	zelo redki	-
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu	pogosti	-
	zaprtje	pogosti	redki
	driska	pogosti	-
	dispepsija	pogosti	-
	navzea	pogosti	redki
	bruhanje	pogosti	občasni
	suha usta	občasni	redki
	pankreatitis	zelo redki	zelo redki
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	hepatitis (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	neznana pogostnost
	motnje delovanja jeter	-	zelo redki
Bolezni kože in podkožja	pruritus	pogosti	-
	izpuščaj	pogosti	-
	makulopapularni izpuščaj	-	pogosti
	urtikarija (glejte poglavje 4.4)	občasni	zelo redki
	angioedem (glejte poglavje 4.4)	občasni	zelo redki
	purpura	-	občasni
	hiperhidroza	občasni	-

	fotosenzitivne reakcije	občasni*	neznana pogostnost
	pemfigoid	občasni*	-
	poslabšanje psoriaze	redki*	-
	multiformni eritem	zelo redki	-
	toksična epidermalna nekroliza	-	zelo redki
	Stevens-Johnsonov sindrom	-	zelo redki
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišični spazmi	pogosti	neznana pogostnost
	možno poslabšanje že obstoječega akutnega razsejanega eritematoznega lupusa	-	neznana pogostnost
	artralgija	občasni*	-
	mialgija	občasni*	neznana pogostnost
	mišična šibkost	-	neznana pogostnost
	rabdomioliza	-	neznana pogostnost
Bolezni sečil	ledvično popuščanje	občasni	-
	akutna ledvična odpoved	zelo redki	zelo redki
Motnje reprodukcije in dojk	erektilna disfunkcija	občasni	-
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija	pogosti	-
	bolečina v prsih	občasni*	-
	splošno slabo počutje	občasni*	-
	periferni edem	občasni*	-
	pireksija	občasni*	-
	utrujenost	-	redki
Preiskave	zvišanje vrednosti sečnine v krvi	občasni*	-
	zvišanje vrednosti kreatinina v krvi	občasni*	-
	zvišanje vrednosti bilirubina v krvi	redki	-
	zvišanje vrednosti jetrnih encimov	redki	neznana pogostnost
	znižanje vrednosti hemoglobina in hematokrita (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	-
	zvišanje vrednosti glukoze v krvi	-	neznana pogostnost
	zvišanje vrednosti sečne kisline v krvi	-	neznana pogostnost
	podaljšanje QT pri elektrokardiogramu (glejte poglavji 4.4 in 4.5)	-	neznana pogostnost
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	padec	občasni*	-

* Pogostnost je za neželene učinke iz spontanih poročil izračunana na podlagi podatkov iz kliničnih preskušanj

Pri drugih zaviralcih ACE so poročali o primerih sindroma neprimerne izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH – Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion). SIADH se lahko šteje kot zelo redek a možen zaplet povezan z zdravljenjem z zaviralci ACE vključno s perindoprilom.

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 Javno agencijo 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, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Najverjetnejša neželena reakcija 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 pride do motenj ravnovesja soli in vode (nizke vrednosti natrija in kalija).

Zdravljenje

Prvi ukrepi, ki jih morate uvesti, so hitra odstranitev zaužitega zdravila (zdravil) z izpiranjem želodca in/ali dajanjem aktivnega oglja. Sledi naj ponovna vzpostavitev ravnovesja tekočin in elektrolitov v specializirani ustanovi do normalizacije.

Če ima bolnik izrazito hipotenzijo, jo odpravljate tako, da ga namestite v ležeč položaj s spuščeno glavo. Če je potrebno, mu lahko daste intravensko infuzijo izotonične fizološke raztopine ali uporabite kakršen koli drug postopek za povečanje volumna.

Perindoprilat, aktivno obliko perindoprila, 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 Bionoliprel 10 mg/2,5 mg je kombinacija argininijevega perindoprilata, ki je zaviralec angiotenzinske konvertaze, in indapamida, ki je klorosulfamoilni 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 s perindoprilom

Perindopril je zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE), encima, ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II, vazokonstriktorsko snov. Angiotenzinska konvertaza spodbuja tudi izločanje aldosterona iz skorje nadledvične žleze in razgradnjo vazodilatatorja bradikinina v neaktivne heptapeptide.

To povzroča, da se:

- zmanjša izločanje aldosterona,
- poveča aktivnost renina v plazmi, ker aldosteron nima več negativnega povratnega učinka,
- zmanjša skupni periferni upor, s prednostnim delovanjem na žilno mrežje v mišičju in ledvicah, brez sočasnega zadrževanja soli in vode ali refleksne tahikardije med kroničnim zdravljenjem.

Antihipertenzivni učinek perindoprila opazamo tudi pri bolnikih z nizkimi ali normalnimi koncentracijami renina.

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

Perindopril zmanjšuje delo srca:

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

Študije pri bolnikih s srčnim popuščanjem so pokazale:

- znižanje polnilnih tlakov levega in desnega prekata
- zmanjšanje skupnega perifernega žilnega upora
- povečanje minutnega volumna srca ter 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 reabsorpcijo 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 ter deluje antihipertenzivno.

Farmakodinamični učinki

Povezani z zdravilom Bionoliprel 10 mg/2,5 mg

Pri bolnikih s hipertenzijo ima Bionoliprel 10 mg/2,5 mg ne glede na starost od odmerka odvisen antihipertenzivni učinek na diastolični in sistolični krvni tlak leže ali stoje.

V multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, primerjalni študiji PICXEL so z ehokardiografijo proučevali učinek kombinacije perindopрила in indapamida na hipertrofijo levega prekata v primerjavi z enalaprilom v monoterapiji.

V študiji PICXEL so bolnike s hipertenzijo in hipertrofijo levega prekata (opredeljeno kot indeks mase levega prekata $> 120 \text{ g/m}^2$ pri moških in $> 100 \text{ g/m}^2$ pri ženskah) naključno razvrstili v skupini, kjer so jemali bodisi 2 mg terc-butilaminijevega perindoprilata (ustreza 2,5 mg argininijevega perindoprilata) in 0,625 mg indapamida, bodisi 10 mg enalapрила enkrat na dan 1 leto. Odmerek so prilagajali glede na urejanje krvnega tlaka do največ 8 mg terc-butilaminijevega perindoprilata (ustreza 10 mg argininijevega perindoprilata) in 2,5 mg indapamida ali 40 mg enalapрила enkrat na dan. Samo 34 % bolnikov je vso študijo jemalo odmerek 2 mg terc-butilaminijevega perindoprilata (ustreza 2,5 mg argininijevega perindoprilata) in 0,625 mg indapamida, medtem ko je 10 mg enalapрила do konca jemalo 20 % bolnikov.

Na koncu zdravljenja se je indeks mase levega prekata v celotni populaciji naključno razvrščenih bolnikov signifikantno bolj zmanjšal ob perindoprilu in indapamidu ($-10,1 \text{ g/m}^2$) v primerjavi z enalaprilom ($-1,1 \text{ g/m}^2$). Razlika v spremembi indeksa mase levega prekata med skupinama je znašala $-8,3$ (95-% interval zaupanja $-11,5$ do -5 ; $p < 0,0001$).

Učinek na indeks mase levega prekata je bil še boljši ob odmerkih 8 mg terc-butilaminijevega perindoprilata (ustreza 10 mg argininijevega perindoprilata) in 2,5 mg indapamida.

Ocenjena srednja razlika v krvnem tlaku med skupinama pri naključno razvrščeni populaciji je znašala $-5,8 \text{ mm Hg}$ (95-% interval zaupanja $-7,9$ do $-3,7$; $p < 0,0001$) za sistolični in $-2,3 \text{ mm Hg}$ (95-% interval zaupanja $-3,6$ do $-0,9$; $p = 0,0004$) za diastolični krvni tlak v korist perindopрила in indapamida.

Povezane s perindoprilom

Perindopril deluje pri bolnikih z vsemi stopnjami hipertenzije: blago, zmerno ali hudo. Znižanje sistoličnega in diastoličnega arterijskega tlaka opazamo leže in sede.

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

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

Pri bolnikih, ki se odzivajo na zdravljenje, dosežemo normalizacijo krvnega tlaka po enem mesecu in

jo ohranjamo brez tahifilaksije.

Prekinitev zdravljenja ne povzroča povratnega učinka hipertenzije.

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

Če je potrebno, lahko z dodatkom tiazidnega diuretika dosežete sinergistično seštevanje učinkov. S kombinacijo zaviralca angiotenzinske konvertaze in tiazidnega diuretika zmanjšate tveganje za pojav hipokaliemije, ki sicer obstaja pri monoterapiji z diuretikom.

Povezane z indapamidom

Indapamid ima v monoterapiji antihipertenziven učinek, ki traja 24 ur. Pojavlja se že pri odmerkih, ki imajo le minimalne diuretične lastnosti.

Antihipertenzivni učinek indapamida je sorazmeren izboljšanju podajnosti arterij in zmanjšanju skupnega ter arteriolarnega perifernega žilnega upora.

Indapamid zmanjšuje hipertrofijo levega prekata.

Ko presežete odmerek tiazidnega ali sorodnega diuretika, antihipertenzivni učinek doseže plato, medtem ko se neželeni učinki povečujejo še naprej. Če zdravljenje ni učinkovito, odmerka ne smete 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 bolnikih s hipertenzijo in sladkorno boleznijo.

Podatki kliničnih preskušanj dvojne blokade sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

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 opazali 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 antagonistov 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.

Pediatrična populacija

Podatkov o uporabi zdravila Bionoliprel 10 mg/2,5 mg pri otrocih ni na voljo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Povezane z zdravilom Bionoliprel 10 mg/2,5 mg

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

Povezane s perindoprilom

Absorpcija in biološka uporabnost

Po peroralnem jemanju se perindopril absorbira hitro in doseže največjo koncentracijo v 1 uri. Razpolovna doba perindopрила v plazmi znaša 1 uro.

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

Porazdelitev

Volumen porazdelitve je pri nevezanem perindoprilatu približno 0,2 l/kg. Vezava perindoprilata na beljakovine v plazmi znaša 20 %, večinoma na angiotenzinsko konvertazo, a je odvisna od koncentracije.

Biotransformacija

Perindopril je predzdravilo. Sedemindvajset odstotkov zaužitega odmerka perindopрила 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.

Izločanje

Perindoprilat se iz telesa izloča z urinom, končni razpolovni čas nevezane frakcije znaša približno 17 ur, stanje dinamičnega ravnovesja dosežemo v 4 dneh.

Linearnost/nelinearnost

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

Posebne populacije

Starejši:

Izločanje perindoprilata iz telesa je počasnejše pri starejših in bolnikih s srčnim ali ledvičnim popuščanjem.

Ledvična okvara:

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

Pri dializi:

Dializni očistek perindoprilata je 70 ml/min.

Ciroza:

Kinetika perindopрила je spremenjena pri bolnikih s cirozo: pri njih se jetrni očistek osnovne molekule zmanjša za polovico. Ker se količina nastalega perindoprilata ne zmanjša, odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Povezane z indapamidom

Absorpcija

Indapamid se hitro in v celoti absorbira iz prebavil.

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

Porazdelitev

Vezava na beljakovine v plazmi znaša 79 %.

Biotransformacija in izločanje

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

Posebne populacije

Ledvična okvara:

Pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem se farmakokinetika ne spremeni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kombinacija perindopрила in indapamida je nekoliko bolj toksična kot posamezni učinkovini. Pri podganah niso opazili povečanja ledvičnih znakov, je pa kombinacija toksično delovala na prebavila pri psih ter toksično na samice podgan brez kakršnega koli teratogenega učinka.

Vendar pa se navedeni neželeni učinki pojavljajo pri odmerkih, ki jih od terapevtskih loči zelo velika varnostna meja.

Povezani s perindoprilom

V študijah peroralne toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih na podganah ter opicah so bile tarčni organ ledvice, kjer so opazili reverzibilne poškodbe.

V študijah *in vivo* ter *in vitro* niso opazili mutagenosti.

Toksikološke študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na podganah, miših, kuncih in opicah niso pokazale nikakršnih znakov embriotoksičnosti ali teratogenosti. Vendar so za razred zaviralcev ACE dokazali, da povzročajo neželene učinke na poznejši razvoj plodu, ki so privedli do njegovega odmrtnja ali prirojenih napak na glodavcih in kuncih: opazili so poškodbe ledvic ter povečan obporodni in poporodni pogin. Plodnost ni bila okvarjena niti pri samcih niti pri samicah podgan.

V dolgoročnih študijah pri podganah in miših niso opazili kancerogenosti.

Povezani z indapamidom

Največji odmerki, ki so jih peroralno dajali različnim živalskim vrstam (40-kratni do 8000-kratni terapevtski odmerek) so pokazali naraščanje diuretičnih lastnosti indapamida. Poglavitna simptoma zastrupitve v študijah o toksičnosti enkratnega odmerka indapamida intravensko ali intraperitonealno sta bila povezana s farmakološkim delovanjem indapamida, se pravi bradipneja in periferna vazodilatacija.

Toksikološke študije vpliva na sposobnost razmnoževanja niso pokazale nikakršnih znakov embriotoksičnosti ali teratogenosti in plodnost ni bila okvarjena.

Rezultati testov o mutagenih in kancerogenih lastnostih indapamida so bili negativni.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Tabletno jedro:

laktoza monohidrat

magnezijev stearat (E470B)

maltodekstrin

brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)

natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)

Filmska obloga:

glicerol (E422)

hipromeloza (E464)

makrogol 6000

magnezijev stearat (E470B)

titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Vsebnik shranjujte tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago.
Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

14, 20, 28, 30 ali 50 tablet v polipropilenskem vsebniku za tablete, opremljenim z zmanjševalcem pretoka iz polietilena majhne gostote in zamaškom iz polietilena majhne gostote, ki vsebuje bel sušilni gel.

Velikosti pakiranj: 1 × 14, 1 × 20, 1 × 28, 1 × 30 ali 1 × 50 tablet
 2 × 28, 2 × 30 ali 2 × 50 tablet
 3 × 30 tablet
 10 × 50 tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Servier Pharma d.o.o., Podmilščakova ulica 24, 1000 Ljubljana, Slovenija

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

H/10/00284/001-010

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. 2. 2010
Datum zadnjega podaljšanja: 10. 10. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. 6. 2021