

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

IA/008 – PRAC

IB/009 – CMDh

Popravki zaradi spremembe smernic za pomožne snovi in uskladitev s QRD

## 1. IME ZDRAVILA

Perivol Combo 10 mg/2,5 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg perindoprililejeva tosilata, kar ustreza 6,816 mg perindopрила, ki se *in situ* pretvori v natrijev perindoprilat, in 2,5 mg indapamida.

### Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 296,224 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bela, okrogla in bikonveksna filmsko obložena tableta s premerom približno 10 mm, z gladko površino na obeh straneh.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Perivol Combo je indicirano kot nadomestna terapija za zdravljenje esencialne hipertenzije pri bolnikih, ki že imajo ustrezno urejen krvni tlak s sočasnim jemanjem perindopрила in indapamida z isto kombinacijo jakosti.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

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

#### *Starejši bolniki (glejte poglavje 4.4)*

Pri starejših bolnikih je potrebno koncentracijo kreatinina v plazmi prilagoditi glede na starost, težo in spol. Starejše bolnike lahko zdravite, če imajo normalno delovanje ledvic in glede na odziv krvnega tlaka.

#### *Okvara ledvic (glejte poglavje 4.4)*

Pri bolnikih s hudo ali zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina manjši kot 60 ml/min) je zdravljenje kontraindicirano.

Običajno zdravniško spremljanje naj zajema pogoste meritve vrednosti kreatinina in kalija.

#### *Okvara jeter (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2)*

Pri hudi okvari jeter je zdravljenje kontraindicirano.

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati.

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Perivol Combo pri otrocih in mladostnikih še nista bili dokazani. Podatki niso na voljo. Zdravilo Perivol Combo 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 ACE,
- angioedem (Quinckejev edem) v anamnezi, povezan s predhodnim jemanjem zaviralcev ACE (glejte poglavje 4.4),
- 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 in zmerna okvara ledvic (očistek kreatinina pod 60 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.

Ker ni dovolj izkušenj pri zdravljenju, zdravila Perivol Combo ne smejo uporabljati:

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

**4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**Posebna opozorilaSkupna za perindopril in indapamid:*Litij*

Sočasna uporaba litija s kombinacijo perindoprila in indapamida se navadno ne priporoča (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.

*Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, dodatki kalija ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij*  
Kombinacija perindopрила in diuretikov, ki varčujejo s kalijem, dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, na splošno ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

#### *Nevtropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija*

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) (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

#### *Preobčutljivost/angioedem*

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci angiotenzinske 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 odpravljeni 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 1:1.000 (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 esteraze 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 odmerku perindopрила. 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*

IA/008 – PRAC

IB/009 – CMDh

Popravki zaradi spremembe smernic za pomožne snovi in uskladitev s QRD

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 prestopajo 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.

#### *Nosečnost*

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).

#### Povezana z indapamidom:

##### *Jetrna encefalopatija*

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*

V primeru hude in zmerne okvare ledvic (očistek kreatinina < 60 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

IA/008 – PRAC

IB/009 – CMDh

Popravki zaradi spremembe smernic za pomožne snovi in uskladitev s QRD

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 angiotenzinske 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 angiotenzinske 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 insuficience 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 angiotenzinske 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.

##### *Starejši bolniki*

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.

##### *Ateroskleroza*

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 angiotenzinske 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.

IA/008 – PRAC

IB/009 – CMDh

Popravki zaradi spremembe smernic za pomožne snovi in uskladitev s QRD

*Srčno popuščanje/huda srčna insuficienca*

Pri bolnikih s hudim popuščanjem srca (razred IV) zdravljenje z zdravilom Perivol Combo ni primerno, saj 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 ne sme prekiniti, ampak je treba zaviralec angiotenzinske konvertaze dodati antagonistu adrenergičnih receptorjev beta.

*Bolniki s sladkorno boleznijo:*

Pri bolnikih z od insulina odvisno sladkorno boleznijo (spontana težnja k povečanju koncentracije kalija) zdravljenje z zdravilom Perivol Combo ni primerno, saj 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 ne sme prekiniti, ampak je treba zaviralec angiotenzinske konvertaze dodati antagonistu adrenergičnih receptorjev beta.

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

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

*Stenoza aorte ali mitralne zaklopke/hipertrofična kardiomiopatija*

Pri uporabi zaviralcev ACE 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*

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 antagoniste aldosterona ali antagonistov angiotenzinskih receptorjev, pa se lahko pojavi hiperkaliemija. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, je treba diuretike, ki varčujejo s kalijem, in antagonistov angiotenzinskih receptorjev uporabljati previdno in pri njih spremljati kalij v serumu in delovanje ledvic (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. 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). Vsakršno zdravljenje z diuretiki lahko povzroči zmanjšanje koncentracije natrija, kar ima lahko resne posledice. Hiponatriemija s hipovolemijo je lahko odgovorna za dehidracijo in ortostatsko hipotenzijo. Sočasna izguba kloridnih ionov lahko vodi v sekundarno kompenzirajočo metabolno alkalozo: pojavnost in stopnja tega učinka sta majhni.

### *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, pri bolnikih z ishemično boleznijo srca in pri 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 QT, 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 uravnati.

### *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 občitnic.

### *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 diuretiki*

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:

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

kjer je: starost izražena v letih,  
telesna masa izražena v kg,  
koncentracija kreatinina v plazmi izražena v µmol/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*



IA/008 – PRAC

IB/009 – CMDh

Popravki zaradi spremembe smernic za pomožne snovi in uskladitev s QRD

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

#### *Akutna miopija in sekundarni glavkom zaprtega zakotja*

Sulfonamidi ali derivati sulfonamidov lahko povzročijo idiosinkratsko reakcijo, ki vodi v transientno miopijo in glavkom zaprtega zakotja. Nezdravljen glavkom zaprtega zakotja lahko vodi v stalno izgubo vida. Primarno zdravljenje je čim prejšnja prekinitve jemanja zdravila. Če očesni tlak še vedno ni urejen je treba razmisliti o takojšnjem medicinskem ali kirurškem zdravljenju. Dejavniki tveganja za razvoj akutnega glavkoma zaprtega zakotja lahko vključujejo sulfonamide v anamnezi ali alergijo na penicilin.

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. 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 odmerek antihipertenziva.
- Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR) (vključno z acetilsalicilno kislino  $\geq 3$  g/dan): 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 oslabiljenim 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).

### Povezano 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. hipotenzija, hiperkaliemija in zmanjšano 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 povzročajo hiperkaliemijo:*

Nekatera zdravila ali skupine zdravil lahko povečajo pojavnost hiperkaliemij: aliskiren, kalijeve soli, diuretiki, ki varčujejo s kalijem, zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II, NSAR, heparini, imunosupresivna zdravila, kot so ciklosporin ali takrolimus, trimetoprim. Kombinacije teh zdravil povečajo tveganje za hiperkaliemijo.

*Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3):*

Aliskiren: pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic zaradi tveganja za hiperkaliemijo, poslabšanja ledvične funkcije in povečanja kardiovaskularne obolevnosti in umrljivosti.

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).

*Odsvetovane kombinacije:*

- Aliskiren: pri bolnikih, ki niso bolniki s sladkorno boleznijo ali bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic zaradi tveganja za hiperkaliemijo, poslabšanja ledvične funkcije in povečanja kardiovaskularne obolevnosti in umrljivosti (glejte poglavje 4.4).
- Sočasno zdravljenje z zaviralci ACE in antagonisti angiotenzinskih receptorjev: V literaturi poročajo, da je pri bolnikih z ugotovljeno aterosklerotično boleznijo, srčnim popuščanjem ali pri bolnikih s sladkorno boleznijo s končnimi poškodbami organov, sočasno zdravljenje z zaviralci ACE in antagonisti angiotenzinskih receptorjev povezano z višjo pojavnostjo hipotenzije, sinkope, hiperkaliemije in poslabšanje ledvične funkcije (vključno z akutno ledvično odpovedjo) v primerjavi z jemanjem samo enega zdravila, ki deluje na sistem renin-angiotenzin-aldosteron. Dvojna blokada (npr. s kombinacijo zaviralca ACE in antagonista receptorjev angiotenzina II) mora biti omejena na posamezne določene primere z natančnim spremljanjem ledvične funkcije, ravni kalija in krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).
- Estramustin: tveganje za povečanje neželenih učinkov, kot je angionevrotični edem (angioedem).
- 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, peroralna hipoglikemična zdravila): epidemiološke študije so pokazale, da lahko sočasna uporaba zaviralcev ACE in antidiabetikov (insulina, peroralnih hipoglikemikov) poveča zniževanje glukoze v krvi, s tveganjem za hipoglikemijo. Ta pojav je verjetnejši v prvih tednih kombiniranega zdravljenja in pri bolnikih z okvaro ledvic.
- Diuretiki, ki ne varčujejo s kalijem: bolniki, ki prejemajo diuretike, posebno tisti, ki imajo zmanjšano prostornino in količino soli, lahko po začetku zdravljenja z zaviralcem ACE doživijo prekomerno znižanje krvnega tlaka. Možnost hipotenzivnih učinkov se lahko zmanjša

Popravki zaradi spremembe smernic za pomožne snovi in uskladitev s QRD

z ukinitvijo diuretika ali s povečanjem prostornine ali vnosa soli pred začetkom zdravljenja z majhnimi in postopoma naraščajočimi odmerki perindoprila.

*Pri arterijski hipertenziji*, ko je predhodno zdravljenje povzročilo zmanjšanje soli/prostornine, je potrebno pred začetkom zdravljenja z zaviralcem ACE prekiniti terapijo z diuretikom, ki se v primeru diuretikov, ki ne varčujejo s kalijem lahko ponovno uvede po uvedbi zdravljenja z zaviralcem ACE ali pa se mora zdravljenje z zaviralcem ACE uvesti v nizkem odmerku in ga postopoma povečevati.

*Pri kongestivni srčni bolezni, zdravljeni z diuretiki* moramo zaviralec ACE uvesti v zelo nizkem odmerku in po možnosti po zmanjšanju odmerka pripadajočega diuretika, ki ne varčuje s kalijem.

V vseh primerih je potrebno v prvih nekaj tednih zdravljenja z zaviralcem ACE spremljati ledvično funkcijo (raven kreatinina).

- Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (eplerenon, spironolakton): z eplerenonom in spironolaktonom v odmerkih med 12,5 mg in 50 mg na dan in z nizkimi odmerki zaviralcev ACE:

Pri zdravljenju srčnega popuščanja razreda II-IV (NYHA) z iztisnim deležem < 40 % in predhodno zdravljenih z zaviralci ACE in diuretiki zanke, je tveganje za hiperkaliemijo potencialno letalno, zlasti v primeru neupoštevanja priporočil za predpisovanje te kombinacije. Pred uvedbo kombinacije preverite odsotnost hiperkaliemije in okvare ledvic.

V prvem mesecu zdravljenja je priporočljivo enkrat tedensko natančno spremljanje kaliemije in kreatininemije, nato pa enkrat mesečno.

*Kombinacije, pri katerih je potrebna določena previdnost:*

- Antihipertenzivna zdravila in vazodilatatorji: sočasna uporaba teh zdravil lahko poveča hipotenzivni učinek perindoprila. Sočasna uporaba z nitroglicerinom ali drugimi 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).
- Gliptini (linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin): pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zaviralci ACE obstaja povečano tveganje za angioedem, zaradi z gliptinom povzročene zmanjšane aktivnosti dipeptidil peptidaze IV (DPP-IV).
- Simpatomimetiki: Simpatomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek zaviralcev ACE.
- 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).
- 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.

*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 (amjodaron, 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

Popravki zaradi spremembe smernic za pomožne snovi in uskladitev s QRD

intervala QT.

- Zdravila, ki zmanjšujejo koncentracijo kalija: amfotericin B (intravensko), glukokortikoidi in mineralokortikoidi (sistemske), tetrakozaktid, stimulatívna 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 nestimulatívna odvajala.
- Srčni glikozidi: majhne koncentracije kalija povečajo toksične učinke srčnih glikozidov. Spremljati je treba koncentracije kalija in elektrokardiogram ter po potrebi ponovno določiti zdravljenje.

*Kombinacije, pri katerih je potrebna določena previdnost:*

- Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (amilorid, spironolakton, triamteren): Čeprav je pri določenih bolnikih racionalna sočasna uporaba koristna, se hipokaliemija ali hiperkaliemija (posebno pri bolnikih z okvaro ledvic ali sladkorno boleznijo) lahko pojavi. Spremljati je potrebno koncentracijo kalija v plazmi in EKG in po potrebi prilagoditi terapijo.
- 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, takrolimus: tveganje za povečanje koncentracije kreatinina brez spremembe koncentracije ciklosporina v krvi, tudi če ni izgube soli in vode.
- Kortikosteroidi, tetrakozaktid (sistemska uporaba): zmanjšan antihipertenzivni učinek (zadrževanje soli in vode zaradi kortikosteroidov).

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

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.

Zdravilo Perivol Combo je kontraindicirano v obdobju dojenja. Ker lahko obe učinkovini pri dojenčkih povzročita resne škodljive učinke, se je treba odločiti za prekinitve dojenja ali zdravljenja, ob upoštevanju, kako pomembno je zdravljenje za mater.

#### Nosečnost

*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

IA/008 – PRAC

IB/009 – CMDh

Popravki zaradi spremembe smernic za pomožne snovi in uskladitev s QRD

pozroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznelo zakostenjevanje 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:*

Podatkov o uporabi indapamida pri nosečnicah ni oziroma so omejeni (manj kot 300 izpostavljenih nosečnic). 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.

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

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

### Dojenje

Zdravilo Perivol Combo je kontraindicirano v obdobju dojenja.

*Povezano s perindoprilom:*

Ker ni na voljo podatkov glede uporabe perindoprila med dojenjem, perindopril med dojenjem ni priporočljiv. Zaželena so alternativna antihipertenzivna zdravljenja, z boljše uveljavljenim varnostnim profilom, zlasti med dojenjem novorojenčka ali nedonošenčka.

*Povezano z indapamidom:*

Ni dovolj podatkov o izločanju indapamida/presnovkov v materino mleko. Pojavi se lahko preobčutljivost na sulfonamidne učinkovine in hipokaliemija. Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ne moremo izključiti.

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

Indapamid je kontraindiciran v obdobju dojenja.

### Plodnost

*Skupno za perindopril in indapamid:*

Študije škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja niso pokazale vpliva na plodnost podgan ženskega in moškega spola (glejte poglavje 5.3). Učinki na plodnost pri ljudeh niso pričakovani.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

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

Niti posamezni učinkovini niti zdravilo Perivol Combo neposredno ne vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, 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 vožnje in upravljanje strojev.

## **4.8 Neželene učinki**

## a. Povzetek varnostnega profila

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

Najpogosteje opaženi neželeni učinki o katerih so poročali so:

- za perindopril: omotica, glavobol, parestezija, dizgevizija, motnje vida, vrtoglavica, tinitus, hipotenzija, kašelj, dispneja, bolečine v trebuhu, zaprtje, dispepsija, driska, slabost (navzea), bruhanje, srbečica, izpuščaj, mišični krči in astenija,
- za indapamid: preobčutljivostne reakcije, predvsem dermatološke, pri bolnikih z nagnjenjem k alergijskim in astmatičnim reakcijam in makopularni izpuščaj.

## b. TABELARNI SEZNAM NEŽELENIH UČINKOV

Med kliničnimi študijami in/ali po začetku trženja zdravila so opazili naslednje neželene učinke, ki so razvrščeni v naslednje kategorije pogostosti:

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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

MedDRA organski sistem	neželeni učinki	pogostnost	
		perindopril	indapamid
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	rinitis	zelo redki	-
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	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
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	preobčutljivost (reakcije, predvsem dermatološke, pri bolnikih z nagnjenjem k alergijskim in astmatičnim reakcijam)	-	pogosti
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	hipoglikemija (glejte poglavji 4.4 in 4.5)	občasni*	-
	hiperkaliemija, reverzibilna ob prenehanju terapije (glejte poglavje 4.4)	občasni*	-
	hiponatriemija (glejte poglavje 4.4)	občasni*	neznana
	hiperkalcemija	-	zelo redki
	Izguba kalija s hipokaliemijo, kar je lahko še posebej resno pri nekaterih skupinah bolnikov z velikim tveganjem (glejte poglavje 4.4)	-	neznana
<b>Psihiatrične motnje</b>	motnje razpoloženja	občasni	-
	motnje spanja	občasni	-
	zmedenost	zelo redki	-
<b>Bolezni živčevja</b>	omotica	pogosti	-
	glavobol	pogosti	redki
	parestezije	pogosti	redki
	dizgevizija	pogosti	-
	nespečnost	občasni*	-
	sinkopa	občasni*	neznana
	kap, verjetno sekundarna zaradi čezmerne	zelo redki	-

	hipotenzije pri bolnikih z velikim tveganjem (glejte poglavje 4.4)		
	možnost pojava jetrne encefalopatije v primeru jetrne insuficience (glejte poglavji 4.4 in 4.5)	-	neznana
<b>Očesne bolezni</b>	motnje vida	pogosti	neznana
	miopija (glejte poglavje 4.4)	-	neznana
	zamegljen vid	-	neznana
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>	vrtočlavičica	pogosti	redki
	tinitus	pogosti	-
<b>Srčne bolezni</b>	palpitacije	občasni*	-
	tahikardija	občasni*	-
	angina pectoris (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	-
	aritmija (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)	zelo redki	zelo redki
	miokardni infarkt, verjetno sekundaren zaradi čezmerne hipotenzije pri bolnikih z velikim tveganjem (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	-
	<i>Torsade de pointes</i> (lahko s smrtnim izidom) (glejte poglavji 4.4 in 4.5)	-	neznana
<b>Žilne bolezni</b>	hipotenzija (in učinki povezani s hipotenzijo) (glejte poglavje 4.4)	pogosti	zelo redki
	vaskulitis	občasni*	-
	Raynaudov fenomen	neznana	-
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	kašelj (glejte poglavje 4.4)	pogosti	-
	dispneja	pogosti	-
	bronhospazem	občasni	-
	eozinofilna pljučnica	zelo redki	-
<b>Bolezni prebavil</b>	bolečina v trebuhu	pogosti	-
	zaprtje	pogosti	redki
	driska	pogosti	-
	dispepsija	pogosti	-
	slabost (navzea)	pogosti	redki
	bruhanje	pogosti	občasni
	suha usta	občasni	redki
	pankreatitis	zelo redki	zelo redki
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	hepatitis (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	neznana
	nenormalna jetrna funkcija	-	zelo redki
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	srbečica	pogosti	-
	izpuščaj	pogosti	-
	makulopapularni izpuščaj	-	pogosti
	urtikarija (glejte poglavje 4.4)	občasni	zelo redki
	angioedem (glejte poglavje 4.4)	občasni	zelo redki
	purpura	-	občasni
	prekomerno potenje	občasni	-
	fotosenzitivnostne reakcije	občasni*	neznana
	pemfigoid	občasni*	-
	multiformni eritem	zelo redki	-
	toksična epidermalna nekroliza	-	zelo redki
	Stevens-Johnsonov sindrom	-	zelo redki
	poslabšanje psoriaze	redki	
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	mišični krči	pogosti	-
	možno poslabšanje že obstoječega akutnega diseminiranega eritematoznega lupusa	-	neznana
	artralgiija	občasni*	-
	mialgiija	občasni*	-
<b>Bolezni sečil</b>	ledvična insuficienca	občasni	-
	akutna ledvična odpoved	zelo redki	zelo redki
<b>Motnje reprodukcije in</b>	erektilna disfunkcija	občasni	-

dojk			
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	astenija	pogosti	-
	bolečine v prsih	občasni*	-
	splošno slabo počutje	občasni*	-
	periferni edem	občasni*	-
	povišana telesna temperatura	občasni*	-
	utrujenost	-	redki
<b>Preiskave</b>	povišanje ravni sečnine v krvi	občasni*	-
	povišana raven kreatinina v krvi	občasni*	-
	povišana raven bilirubina v krvi	redki	-
	povišane vrednosti jetrnih encimov	redki	neznana
	znižanje ravni hemoglobina in zmanjšanje hematokrita (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	-
	povišane ravni glukoze v krvi	-	neznana
	povišana raven sečne kisline v krvi	-	neznana
	podaljšan interval QT na EKG-ju (glejte poglavji 4.4 in 4.5)	-	neznana
<b>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih</b>	padec	občasni*	-

\* Pogostnost izračunana iz kliničnih preskušanj za neželene učinke zaznane iz spontanih poročil.

#### 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

### Simptomi

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).

### Zdravljenje

Prvi ukrepi, ki jih je treba uvesti, so hitra odstranitev zaužitega zdravila oz. zdravil z izpiranjem želodca 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 ležec 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 perindoprila, je mogoče odstraniti z dializo (glejte poglavje 5.2).

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti



IA/008 – PRAC

IB/009 – CMDh

Popravki zaradi spremembe smernic za pomožne snovi in uskladitev s QRD

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

Zdravilo Perivol Combo je kombinacija soli perindoprilijevega tosilata, ki je zaviralec angiotenzinske 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 s perindoprilom:*

Perindopril je zaviralec angiotenzinske 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 bradikininina 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 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 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.

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 g/m<sup>2</sup> pri moških in > 100 g/m<sup>2</sup> 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

IA/008 – PRAC

IB/009 – CMDh

Popravki zaradi spremembe smernic za pomožne snovi in uskladitev s QRD

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 enalaprila 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 enalaprila).

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 % interval zaupanja ( $-11,5, -5,0$ ),  $p < 0,0001$ ).

Boljši učinek na LVMI so dosegli z odmerki perindoprila 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 % interval zaupanja ( $-7,9, -3,7$ ),  $p < 0,0001$ ) za sistolični krvni tlak in  $-2,3 \text{ mmHg}$  (95 % 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 angiotenzinske 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 angiotenzinske konvertaze in tiazidnega diuretika se zmanjša tveganje za pojav hipokaliemije, ki drugače obstaja pri samostojnem zdravljenju z diuretikom.

#### *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.

#### *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

IA/008 – PRAC

IB/009 – CMDh

Popravki zaradi spremembe smernic za pomožne snovi in uskladitev s QRD

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 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.

*Uporaba pri pediatrični populaciji*

Podatki glede uporabe zdravila Perivol Combo pri otrocih niso na voljo.

## 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:*

### Absorbcija in biološka uporabnost

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

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.

### Porazdelitev

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

### Biotransformacija

Perindopril je predzdravilo. 27 % 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 maksimalno koncentracijo v plazmi v 3 do 4 urah.

### Izločanje

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.

### Linearnost/nelinearnost

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

### Posebne skupine bolnikov

#### Starejši bolniki:

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

#### Okvara ledvic:

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

#### V primeru dialize:

Dializni očistek perindoprilata je 70 ml/min.

#### Ciroza:

Farmakokinetika perindopрила 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:*

#### Absorbcija

Indapamid se hitro in popolnoma absorbira iz prebavil.

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

#### Porazdelitev

Vezava na beljakovine v plazmi je 79 %.

#### Biotransformacija in izločanje

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.

### Posebne skupine bolnikov

#### Okvara ledvic:

Pri bolnikih z insuficienco ledvic 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 sprememb na ledvicah, vendar je kombinacija toksično delovala na prebavila pri psih. Kaže tudi, da je pri podganah toksičnost za mater povečana v primerjavi s samim perindoprilom.

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

#### *Povezani s perindoprilom:*

V študijah o kronični peroralni toksičnosti pri 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 razmnoževanja pri podganah, miših, kuncih in opicah niso pokazale nikakršnih znakov embriotoksičnosti ali teratogenosti. Vendar so za razred zaviralcev ACE dokazali, da

IA/008 – PRAC

IB/009 – CMDh

Popravki zaradi spremembe smernic za pomožne snovi in uskladitev s QRD

povzročajo neželene učinke na poznejši razvoj plodu, ki so privedli do njegovega odmrtja ali prirojenih napak pri glodavcih in kuncih: opazali so poškodbe ledvic ter povečan obporodni in poporodni pogin.

V dolgoročnih študijah pri podganah in miših niso opazali karcinogenosti.

#### *Povezani z indapamidom:*

Največji odmerki, ki so jih peroralno dajali različnim živalskim vrstam (40-kratni do 8.000-kratni terapevtski odmerek) so pokazali naraščanje diuretičnih lastnosti indapamida. Poglavitna simptoma zastrupitve v študijah o akutni toksičnosti indapamida intravensko ali intraperitonealno sta bila povezana s farmakološkim delovanjem indapamida, se pravi bradipneja in periferna vazodilatacija. Toksikološke študije razmnoževanja niso pokazale toksičnosti za zarodek ali teratogenosti in tudi plodnost ni bila okvarjena.

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

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### *Jedro tablete*

laktoza monohidrat

koruzni škrob

natrijev hidrogenkarbonat

škrob predgelirani (koruzni)

povidon K30

magnezijev stearat (E572)

#### *Filmska obloga*

polivinilalkohol, delno hidrolizirani (E1203)

titanov dioksid (E171)

makrogol 3350 (E1521)

smukec (E553b)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

28 mesecev

### **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 (PP) z zamaškom iz belega neprosojnega polietilena (PE), vstavljenim sušilom in omejevalnikom pretoka tablet, ki omogoča spremljanje odpiranja, ki vsebujejo po 30, 50, 60 (2 x 30), 90 (3 x 30) ali 100 (2 x 50) filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

IA/008 – PRAC  
IB/009 – CMDh  
Popravki zaradi spremembe smernic za pomožne snovi in uskladitev s QRD

Ni posebnih navodil za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite 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/17/02299/001-005

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

Datum prve odobritve: 31. 1. 2017

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

24.12.2019