

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Doprigalin 2 mg/0,625 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 1,669 mg perindopрила v obliki natrijeve soli, kar ustreza 2 mg *terc-butilaminijevega* perindoprilata, in 0,625 mg indapamida.

Ena tableta zdravila Doprigalin 2 mg/0,625 mg vsebuje 61,105 mg brezvodne laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bele do smetanasto bele, podolgovate tablete z globoko razdelilno zarezo na vsaki strani. Na eni strani razdelilne zareze je na obeh straneh tablete vtisnjena številka »2«. Razdelilna zareza je namenjena delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

esencialna hipertenzija

4.2 Odmerjanje in način uporabe

peroralna uporaba

Običajni odmerek je ena tableta zdravila Doprigalin na dan v enem odmerku, najbolje zjutraj in pred obrokom.

Če po enem mesecu zdravljenja krvni tlak ni urejen, lahko odmerek podvojite.

Starejši bolniki (glejte poglavje 4.4)

Zdravljenje z zdravilom Doprigalin (2 mg perindopрила+ 0,625 mg indapamida) je treba začeti z običajnim odmerkom, ki je ena tableta zdravila Doprigalin na dan.

Bolniki z ledvično okvaro (glejte poglavje 4.4)

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

Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina od 30 do 60 ml/min) je največji odmerek ena tableta zdravila Doprigalin na dan.

Pri bolnikih z očistkom kreatinina enakim ali večjim od 60 ml/min odmerka ni potrebno prilagajati.

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

Bolniki z okvaro 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 potrebno prilagajati.

Otroci in mladostniki

Zdravila Doprivalin ne smemo uporabljati pri otrocih in mladostnikih, ker učinkovitosti in prenašanja perindopriila za samostojno zdravljenje ali v kombinaciji pri otrocih in mladostnikih še niso dokazali.

4.3 Kontraindikacije

Vežane na perindopril:

- preobčutljivost za perindopril ali katerikoli drug zaviralec ACE
- angioedem (Quinke-jev edem), povezan z jemanjem drugih zaviralcev ACE, v anamnezi
- prirojen ali idiopatski angioedem
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6)

Vežane na indapamid:

- preobčutljivost za indapamid ali katerikoli drug sulfonamid
- huda ledvična okvara (očistek kreatinina pod 30 ml/min)
- jetrna encefalopatija
- huda jetrna okvara
- hipokaliemija
- splošno pravilo je, da to zdravilo ni priporočljivo v kombinaciji z ne-antiaritmičnimi zdravili, ki povzročajo *torsades de pointes* (glejte poglavje 4.5)
- dojenje (glejte poglavje 4.6)

Vežane na zdravilo Doprivalin:

- preobčutljivost za katerokoli pomožno snov

Zaradi pomanjkanja zadostnih terapevtskih izkušenj zdravila Doprivalin ne smemo uporabljati pri:

- dializnih bolnikih
- bolnikih z nezdravljenim dekompenziranim srčnim popuščanjem

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebna opozorila

Skupna za perindopril in indapamid:

Pri nizkem odmerku kombinacije zdravilnih učinkovin v zdravilu Doprivalin niso dokazali pomembnega zmanjšanja neželenih učinkov zdravila v primerjavi z najnižjimi odobrenimi odmerki posameznih učinkovin razen pri hipokaliemiji (glejte poglavje 4.8). Če je bolnik hkrati izpostavljen dvema antihipertenzivnima učinkovinama, ki sta zanj novi, ne moremo izključiti povečane pogostnosti pojava idiosinkratskih reakcij. Da bi zmanjšali to tveganje, moramo bolnika pozorno spremljati.

Litij

Sočasna uporaba litija s kombinacijo perindopriila in indapamida običajno ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Vežana na perindopril:

Nevtropenija/agranulocitoza

Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce angiotenzinske konvertaze (zaviralce ACE), so poročali o nevtropeniji/agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji.

Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, pri katerih ni nobenih drugih dejavnikov, ki bi povzročali zaplete, se nevtropenija redko pojavi.

Perindopril je treba zelo previdno uporabljati pri bolnikih s kolagensko žilno boleznijo, pri sočasnem zdravljenju z imunosupresivi, zdravljenju z alopurinolom ali s prokainamidom, ali pri kombinaciji teh dejavnikov, ki povzročajo zaplete, še zlasti, če bolniki že imajo zmanjšano delovanje ledvic. Pri nekaterih izmed teh bolnikov so se pojavile hude okužbe, ki se v nekaterih primerih niso odzvale na intenzivno zdravljenje z antibiotiki. Če se perindopril uporablja pri teh bolnikih, je priporočljivo periodično spremljanje števila belih krvnih celic, bolnikom pa je treba naročiti, naj zdravniku sporočijo pojav kakršnegakoli znaka okužbe (npr. vnetje grla, povišana telesna temperatura).

Preobčutljivost/angioedem

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z zaviralci angiotenzinske konvertaze, vključno s perindoprilom, so v redkih primerih poročali o angioedemu obraza, okončin, ustnic, jezika, glotisa in/ali grla. Do tega lahko pride kadarkoli med zdravljenjem. V takih primerih je treba zdravljenje s perindoprilom takoj prekiniti in začeti z ustreznim nadzorom bolnikovega stanja tako dolgo, da pride do popolne odpravitve simptomov še pred odpustom bolnika iz bolnišnice. V primerih, ko je bilo otekanje omejeno na obraz in ustnice, se je stanje običajno popravilo brez zdravljenja, čeprav so se pri odpravljanju simptomov antihistaminiki izkazali kot koristni.

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 z nujnim zdravljenjem. To lahko vključuje subkutano injiciranje raztopine adrenalina 1:1000 (od 0,3 ml 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 z angioedemom v anamnezi, ki ni povezan z uporabo zaviralcev ACE, je tveganje za pojav angioedema med zdravljenjem z zaviralcem ACE lahko 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 ali brez navzee ali bruhanja); v nekaterih primerih so bili brez predhodnega angioedema obraza, vrednosti C-1 esteraze pa so bile normalne. Angioedem so diagnosticirali s pomočjo CT slikanja trebušne votline, ultrazvoka ali pri operaciji, simptomi pa so prenehali po ukinitvi zaviralca ACE. Intestinalni angioedem moramo vključiti v diferencialno diagnozo pri bolnikih z bolečinami v trebuhu, ki jemljejo zaviralce ACE.

Anafilaktoidne reakcije med desenzibilizacijo

Poročali so, da je nekaj posameznih bolnikov doživelo dolgotrajne, smrtno nevarne anafilaktoidne reakcije, ko so prejeli zaviralce ACE med desenzibilizacijskim zdravljenjem s strupi kožekrilcev (čebel, os). Pri bolnikih z alergijo, ki se zdravijo z desenzibilizacijo, moramo biti z uporabo zaviralcev ACE previdni in se ji izogibati pri tistih, ki prestajajo imunoterapijo s strupi. Tovrstne reakcije bi lahko preprečili z začasnim prenehanjem jemanja zaviralca ACE najmanj 24 ur pred zdravljenjem pri bolnikih, ki potrebujejo tako zaviralce ACE kot tudi desenzibilizacijo.

Anafilaktoidne reakcije med aferezo lipoproteinov majhne gostote (aferezo LDL)

Redko je pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE med aferezo lipoproteinov majhne gostote (aferezo LDL) z dekstranovim sulfatom, prišlo do smrtno nevarnih anafilaktoidnih reakcij. Tem reakcijam so se izognili tako, da so pred vsako aferezo začasno prenehali z zdravljenjem z zaviralcem ACE.

Bolniki na hemodializi

Pri bolnikih, pri katerih se je izvajala dializa z uporabo visokopretočnih membran (npr. AN 69®) in so bili sočasno zdravljeni z zaviralcem ACE, so poročali o anafilaktoidnih reakcijah. Pri teh bolnikih je treba razmisliti o uporabi druge vrste dializne membrane ali pa o uporabi antihipertenzivnega zdravila iz druge skupine.

Diuretiki, ki zadržujejo kalij, kalijeve soli

Kombinacija perindopрила in diuretikov, ki zadržujejo kalij, ali kalijevih soli običajno ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Nosečnost

Zdravljenja z zaviralci ACE med nosečnostjo ne smemo začeti. Če nadaljevanje zdravljenja z zaviralci ACE ni nujno potrebno, je treba pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, preiti na zdravljenje z drugimi antihipertenzivnimi zdravili z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo med nosečnostjo. Zdravljenje z zaviralci ACE je treba prekiniti takoj, ko je ugotovljena nosečnost in, če je primerno, začeti z drugim načinom zdravljenja (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Vezana na indapamid:

Pri zmanjšanem delovanju jeter lahko tiazidni diuretiki in tiazidom sorodni diuretiki povzročijo jetrno encefalopatijo.

Jemanje diuretika moramo v takšnem primeru takoj prekiniti.

Fotosenzitivnost

Pri jemanju tiazidov in sorodnih tiazidnih diuretikov so poročali o primerih fotosenzitivnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če se med zdravljenjem pojavijo fotosenzitivne reakcije, je priporočljiva prekinitev zdravljenja. Če je potrebno ponovno uvesti diuretik, je priporočljivo zaščititi izpostavljene dele kože pred soncem in pred umetnimi viri UVA žarkov.

Previdnostni ukrepi

Skupni za perindopril in indapamid:

Okvara ledvic

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) je zdravljenje kontraindicirano.

Pri nekaterih bolnikih s hipertenzijo brez predhodno obstoječih zaznavnih okvar ledvic in pri katerih ledvične krvne preiskave pokažejo funkcijsko insuficienco ledvic, moramo zdravljenje prekiniti in ga morda ponovno uvesti z manjšim odmerkom ali le z eno od učinkovin.

Pri teh 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 primarnim popuščanjem ledvic, vključno z zožitvijo ledvične arterije.

Zdravila običajno ne priporočamo 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 z zožitvijo ledvične arterije) obstaja tveganje za nenadno hipotenzijo. Zato moramo bolnika sistematično preiskovati za morebitne klinične znake izgube vode in elektrolitov, ki se lahko pojavijo pri bolnikih z vmesno epizodo diareje ali bruhanja. Pri tovrstnih bolnikih moramo redno meriti elektrolite v plazmi.

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

Prehodna hipotenzija ni kontraindikacija za nadaljevanje zdravljenja. Ko ponovno vzpostavimo zadovoljiv volumen krvi in krvni tlak, lahko zdravljenje spet uvedemo z manjšim odmerkom ali pa le z eno od učinkovin.

Vrednosti kalija

Kombinacija perindopрила in indapamida ne preprečuje pojava hipokaliemije, zlasti pri sladkornih bolnikih in bolnikih z ledvično odpovedjo. Kot pri vsakem antihipertenzivu v kombinaciji z diuretikom moramo redno meriti vrednosti kalija v plazmi.

Vezani na perindopril:

Kašelj

Med zdravljenjem z zaviralci ACE so poročali o suhem kašlju. Značilno je, da gre za 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, lahko razmislimo o nadaljevanju zdravljenja.

Otroci in mladostniki

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

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

Izrazito 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, v primeru zožitve ledvične arterije, kongestivnega srčnega popuščanja 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 zvišanje vrednosti kreatinina v plazmi, kar kaže na funkcijsko ledvično insuficienco. Ta lahko včasih, čeprav redko, nastopi akutno, čas do nastopa tega pojava pa je lahko različen.

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

Starejši bolniki

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

Bolniki z ugotovljeno aterosklerozo

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

Renovaskularna hipertenzija

Bolnike z renovaskularno hipertenzijo zdravimo z revaskularizacijo. Kljub temu so zaviralci angiotenzinske konvertaze lahko koristni pri tistih bolnikih z renovaskularno hipertenzijo, ki čakajo na korektivni kirurški poseg, ali v primeru, ko takšen poseg ni mogoč.

Če je zdravilo Doprivalin predpisano bolnikom z ugotovljeno zožitvijo ledvične arterije ali ob sumu nanjo, je treba zdravljenje uvesti v bolnišnici z nizkim odmerkom. Spremljati moramo delovanje ledvic ter vrednosti kalija, saj se je pri nekaterih bolnikih pojavila funkcijska insuficienca ledvic, ki je po prekinitvi zdravljenja minila.

Druge rizične skupine bolnikov

Pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (razred IV) ali z od insulina odvisno sladkorno boleznijo (spontana težnja k zvišani koncentraciji kalija) mora uvajanje zdravljenja potekati pod zdravniškim nadzorom in z nižjim začetnim odmerkom. Pri bolnikih s hipertenzijo in koronarno insuficienco ne smemo prekiniti z zdravljenjem z zaviralci receptorjev beta (beta blokatorji), ampak zaviralce angiotenzinske konvertaze dodamo k zaviralcem receptorjev beta.

Bolniki s sladkorno boleznijo

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo s peroralnimi antidiabetičnimi zdravili ali z insulinom, je treba v prvem mesecu zdravljenja z zaviralcem ACE pozorno spremljati koncentracijo krvnega sladkorja.

Etnične razlike

Kot ostali 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 znižano vrednostjo 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.

Zaradi tega je priporočljivo prenehanje zdravljenja z dolgodelujočimi zaviralci angiotenzinske konvertaze, kot je perindopril, če je mogoče en dan pred kirurškim posegom.

Stenoza aorte ali mitralne zaklopke/hipertrofična kardiomiopatija

Pri uporabi zaviralcev angiotenzinske konvertaze pri bolnikih z zaporo iztočnega trakta levega prekata moramo biti previdni.

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. Bolnikom, ki prejemajo zaviralce ACE in pri katerih se razvije zlatenica ali značilno povečane vrednosti jetrnih encimov, moramo ukiniti zdravljenje z zaviralcem ACE in jih imeti pod rednim zdravniškim nadzorom (glejte poglavje 4.8).

Hiperkaliemija

Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zaviralci ACE, vključno s perindoprilom, so opazili povečane vrednosti serumskega kalija.

Dejavniki tveganja za razvoj hiperkaliemije so ledvična insuficienca, poslabšanje ledvične funkcije, starost (> 70 let), sladkorna bolezen, vmesni dogodki, zlasti dehidracija, akutna dekompenzacija srca, presnovna acidoza in sočasna uporaba diuretikov, ki zadržujejo kalij (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ali amilorid), jemanje dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali jemanje drugih zdravil, ki povzročajo zvišanje serumskega kalija (npr. heparin). Uporaba dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali diuretikov, ki zadržujejo kalij, lahko zlasti pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic vodi do znatnega povečanja koncentracije kalija v

serumu. Hiperkaliemija lahko povzroči resne, včasih smrtno nevarne aritmije. Če se sočasna uporaba zgoraj navedenih zdravil izkaže za primerno, je pri uporabi priporočljiva previdnost in redno spremljanje serumskega kalija (glejte poglavje 4.5).

Vežani na indapamid:

Ravnovesje vode in elektrolitov

Vrednosti natrija:

Potrebno jih je izmeriti pred začetkom zdravljenja in nato v rednih presledkih. Vsakršno zdravljenje z diuretiki lahko povzroči znižanje ravni natrija, kar ima lahko hude posledice. Znižanje ravni natrija je lahko sprva asimptomatično, zato so nujne redne preiskave, ki morajo biti pogostejše pri starejših ter pri bolnikih s cirozo (glejte poglavji 4.8 in 4.9).

Vrednosti kalija:

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

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

Prav tako sodijo 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 smrtni.

V vseh primerih moramo pogosteje meriti vrednosti kalija. Prve meritve kalija v plazmi opravimo v prvem tednu po začetku zdravljenja.

Če so ugotovljene nizke vrednosti kalija, jih je potrebno zvišati.

Vrednosti kalcija:

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

Glukoza v krvi:

Merjenje glukoze v krvi je pomembno za bolnike s sladkorno boleznijo, zlasti če imajo nizke vrednosti 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 v celoti učinkoviti samo, če ima bolnik normalno ali le rahlo okvarjeno delovanje ledvic (vrednosti kreatinina manjše od približno 25 mg/l, to je 220 μmol/l pri odraslih).

Starejšim bolnikom moramo vrednosti kreatinina v plazmi prilagoditi glede na starost, telesno maso in spol po Cockroftovi 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 mikromol/l.

Formula je primerna za izračun za starejše moške in se za ženske prilagodi 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 vrednosti sečnine in kreatinina v krvi. Taka prehodna funkcijska ledvična insuficienca nima neželenih posledic pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, a lahko poslabša že obstoječo okvaro ledvic.

Športniki

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

Pomožne snovi:

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Skupne za perindopril in indapamid:

Kombinacije, ki jih ne priporočamo:

Litij: pri sočasni uporabi litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracij litija v serumu in toksičnosti. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov lahko še poveča vrednosti litija in poveča tveganje za toksičnost litija v kombinaciji z zaviralci ACE. Uporabe kombinacije perindopрила in indapamida z litijem ne priporočamo, če pa se izkaže za nujno, je terba skrbno spremljati vrednosti litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Kombinacije, ki zahtevajo posebno previdnost:

- Baklofen: okrepi antihipertenzivni učinek. Če je potrebno, spremljamo krvni tlak in delovanje ledvic ter prilagodimo odmerke antihipertenziva.
- Nesteroidna protivnetna zdravila (vključno acetilsalicilna kislina v velikih odmerkih): ob sočasni uporabi zaviralcev ACE in nesteroidnih protivnetnih zdravil (npr. acetilsalicilne kisline v odmerkih za protivnetno zdravljenje, zaviralcev COX-2 in neselektivnih nesteroidnih protivnetnih zdravil) lahko pride do zmanjšanja antihipertenzivnega učinka. Sočasna uporaba zaviralcev ACE in nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko vodi do povečanega tveganja za poslabšanje ledvične funkcije, vključno z možnostjo pojava akutne ledvične odpovedi ter do povečanja koncentracije kalija v serumu, zlasti pri bolnikih s predhodnim oslabljenim delovanjem ledvic. Pri dajanju te kombinacije moramo biti pazljivi, zlasti pri starejših bolnikih. Bolniki morajo dobivati dovolj tekočine in priporočljivo je razmisliti o spremljanju delovanja ledvic na začetku sočasnega zdravljenja in to nato redno ponavljati.

Kombinacije, ki zahtevajo določeno previdnost:

- Imipraminu sorodni (triciklični) antidepresivi, nevroleptiki: povečan antihipertenzivni učinek in povečano tveganje za pojav ortostatske hipotenzije (seštevanje učinka).
- Kortikosteroidi, tetrakozaktid: zmanjšan antihipertenzivni učinek (zadrževanje soli in vode zaradi kortikosteroidov).
- Druga antihipertenzivna zdravila: sočasna uporaba drugih antihipertenzivnih zdravil s perindoprilom/indapamidom ima lahko za posledico dodatno znižanje krvnega tlaka.

Vezane na perindopril:

Kombinacije, ki jih ne priporočamo:

- Diuretiki, ki zadržujejo kalij (spironolakton, triamteren v monoterapiji ali kombinaciji), kalij

(kalijeve soli): zaviralci ACE zmanjšajo z diuretiki povzročeno izgubo kalija. Diuretiki, ki zadržujejo kalij, npr. spironolakton, triamteren ali amilorid, kalijevi dodatki ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko vodijo do pomembnega povečanja kalija v serumu (ki je lahko smrtno). Če je sočasna uporaba indicirana zaradi dokazane hipokaliemije, jih moramo uporabljati previdno in pogosto spremljati serumski kalij in elektrokardiogram.

Kombinacije, ki zahtevajo posebno previdnost:

- Antidiabetična zdravila (insulin, hipoglikemični sulfonamidi): ugotovljeno pri kaptoprilu in enalaprilu.

Uporaba zaviralcev angiotenzinske konvertaze lahko poveča hipoglikemični učinek pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki uporabljajo insulin ali hipoglikemične sulfonamide.

Pojav hipoglikemičnih epizod je zelo redek (izboljšanje tolerance za glukozo in posledično zmanjšanje potrebe po insulinu).

Kombinacije, ki zahtevajo določeno previdnost:

- Alopurinol, citostatiki ali imunosupresivi, sistemski kortikosteroidi ali prokainamid: sočasno jemanje z zaviralci angiotenzinske konvertaze lahko poveča tveganje za pojav levkopenije.
- Anestetiki: zaviralci ACE lahko okrepijo hipotenzivni učinek nekaterih anestetikov.
- Diuretiki (tiazidni diuretiki ali diuretiki zanke): predhodno zdravljenje z velikimi odmerki diuretikov lahko ob uvedbi zdravljenja s perindoprilom povzroči hipovolemijo in tveganje za pojav hipotenzije.
- Zlato: pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zlatom v parenteralni obliki (natrijev aurotiomalat) in z zaviralci ACE, kot je perindopril, so redko poročali o nitritoidnih reakcijah (simptomi vključujejo zardevanje obraza, navzeo, bruhanje in hipotenzijo).

Vežane na indapamid:

Kombinacije, ki zahtevajo posebno previdnost:

- Zdravila, ki povzročajo *torsades de pointes*: zaradi tveganja hipokaliemije moramo indapamid uvesti previdno, kadar gre za sočasno uporabo z zdravili, ki povzročajo *torsades de pointes*, kot so: antiaritmiki skupine IA (kinidin, hidrokinidin, dizopiramid), antiaritmiki skupine III (amiodaron, dofetilid, ibutilid, bretilij, sotalol), nekateri nevroleptiki (klorpromazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluperazin), benzamidi (amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butirofenoni (droperidol, haloperidol), drugi nevroleptiki (pimozid), druge učinkovine, kot so bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin intravensko, halofantrin, mizolastin, moksifloksacin, pentamidin, sparfloksacin, vinkamin intravensko, metadon, astemizol, terfenadin. Nizke ravni kalija preprečimo ali jih po potrebi ustrezno popravimo: spremljanje intervala QT.
- Zdravila, ki znižujejo raven kalija: amfotericin B (intravensko), glukokortikoidi in mineralokortikoidi (sistemski), tetrakozaktid, stimulantna odvajala: povečajo tveganje za pojav hipokaliemije (seštevanje učinka). Vrednosti kalija moramo spremljati in jih popraviti, če je potrebno. Posebej moramo biti pozorni pri bolnikih, ki se zdravijo s srčnimi glikozidi. Predpisujemo nestimulantna odvajala.
- Srčni glikozidi: nizke ravni kalija okrepijo toksične učinke srčnih glikozidov. Spremljati moramo vrednosti kalija in elektrokardiogram ter po potrebi ponovno oceniti zdravljenje.

Kombinacije, ki zahtevajo določeno previdnost:

- Metformin: laktacidoza zaradi metformina, ki jo povzroči morebitna funkcijska ledvična insuficienca, povezana z diuretiki, zlasti diuretiki zanke. Če so vrednosti kreatinina v plazmi pri moških več kot 15 mg/l (135 μ mol/l) in pri ženskah več kot 12 mg/l (110 μ mol/l), metformina ne smemo uporabljati.
- Jodirana rentgenska kontrastna sredstva: pri bolnikih z dehidracijo zaradi diuretikov obstaja

povečano tveganje za akutno ledvično insuficienco, zlasti ob uporabi visokih odmerkov jodiranih rentgenskih kontrastnih sredstev. Pred dajanjem jodiranega rentgenskega kontrastnega sredstva moramo bolnika rehidrirati.

- Kalcij (soli): tveganje za povečanje vrednosti kalcija zaradi zmanjšane izločanja kalcija z urinom.
- Ciklosporin: tveganje za povečanje vrednosti kreatinina brez spremembe vrednosti ciklosporina v krvi, tudi če ni izgube soli in vode.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Glede na učinke posameznih komponent tega kombiniranega zdravila na nosečnost in dojenje uporaba zdravila Doprigalin v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva. Uporaba zdravila Doprigalin je v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti kontraindicirana. Uporaba zdravila Doprigalin je v obdobju dojenja kontraindicirana. Glede na pomembnost zdravljenja s tem zdravilom za mater se je torej potrebno odločiti za prekinitvev dojenja ali za ukinitvev uporabe zdravila Doprigalin.

Nosečnost:

Vežano na perindopril:

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

Epidemiološki dokazi glede tveganja za pojav teratogenosti po izpostavljanju zaviralcem ACE v prvem trimesečju nosečnosti niso prepričljivi; kljub temu pa majhnega povečanja tveganja ni mogoče izključiti. Razen če je nadaljevanje zdravljenja z zaviralci ACE nujno potrebno, je treba pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, preiti na zdravljenje z drugimi antihipertenzivnimi zdravili, za katera je znano, da je njihova uporaba med nosečnostjo varna. Ko je nosečnost ugotovljena, je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti, in, če je primerno, začeti z drugim načinom zdravljenja. Znano je, da izpostavljenost zdravljenju z zaviralcem ACE v drugem in tretjem trimesečju pri ljudeh povzroča škodljive učinke na plodu (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zakasnitve pri zakostenevanju lobanje) in pri novorojenem otroku (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte tudi poglavje 5.3).

Če je do izpostavljanja zaviralcu ACE prišlo od drugega trimesečja nosečnosti naprej, je priporočljivo opraviti ultrazvočno preiskavo delovanja ledvic in lobanje.

Pri otrocih mater, ki so jemale zaviralce ACE, je treba skrbno preverjati morebiten pojav hipotenzije (glejte tudi poglavji 4.3 in 4.4).

Vežano na indapamid:

Dolgotrajna izpostavljenost tiazidom v tretjem trimesečju lahko zmanjša materin volumen plazme kot tudi pretok krvi skozi maternico in placento, kar lahko povzroči fetoplacentalno ishemijo in zaostajanje v rasti. Poročali so tudi o redkih primerih hipoglikemije in trombocitopenije pri novorojenčkih, ki so bili v času pred porodom izpostavljeni tiazidom.

Dojenje

Uporaba zdravila Doprigalin je med dojenjem kontraindicirana.

Vežano na perindopril:

Ker ni na voljo nobenih podatkov glede uporabe perindoprila med dojenjem, perindoprila ne priporočamo, bolje je preiti na zdravljenje z drugimi antihipertenzivnimi zdravili, za katera je znano, da je njihova uporaba med nosečnostjo varna, še posebej ko gre za dojenje novorojenčka ali nedonošenčka.

Vežano na indapamid:

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Vežano na perindopril, indapamid in zdravilo Doprivalin:

Učinkovini v zdravilu Doprivalin posamično ali v kombinaciji neposredno ne vplivata na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, vendar pa se pri nekaterih bolnikih lahko pojavijo posamezne reakcije, povezane z nizkim krvnim tlakom, zlasti na začetku zdravljenja ali v kombinaciji z drugimi antihipertenzivi.

Posledično se lahko zmanjša bolnikova sposobnost za vožnjo in upravljanje s stroji.

4.8 Neželene učinki

Jemanje perindoprila zavira os renin-angiotenzin-aldosteron in zmanjšuje izgubo kalija, ki jo povzroča indapamid.

Pri dveh odstotkih bolnikov, ki so jemali zdravilo Doprivalin, so opazili pojav hipokaliemije (vrednosti kalija < 3,4 mmol/l).

Med zdravljenjem opažali naslednje neželene učinke, ki so jih razvrstili po naslednji pogostnosti:

zelo pogosti (≥ 1/10); pogosti (≥ 1/100, < 1/10); občasni (≥ 1/1.000, < 1/100); redki (≥ 1/10.000, < 1/1.000); zelo redki (< 1/10.000), neznana pogostost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Organski sistem	zelo pogosto	pogosto	občasno	redko	zelo redko	neznano
Bolezni krvi in limfatičnega sistema					-trombocitopenija, levkopenija/nevropenija, agranulocitoza, aplastična anemija, hemolitična anemija -v posebnih primerih (pri bolnikih, ki so imeli presaditev ledvic, bolnikih na hemodializi) so ob jemanju zaviralcev angiotenzinske konvertaze poročali o anemiji (glejte poglavje	

					4.4)	
psihiatrične motnje			motnje razpoloženja ali spanja			
bolezni živčevja		parestezije, glavobol, astenija, občutek omotičnosti, vrtoglavica			zmedenost	
očesne bolezni		motnje vida				
ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		tinitus				
žilne bolezni		hipotenzija, ortostatska ali ne (glejte poglavje 4.4)				
bolezni srca					aritmija z bradikardijo, ventrikularna tahikardija, atrijska fibrilacija, angina pectoris in miokardni infarkt, morda zaradi prekomerne hipotenzije pri bolnikih z velikim tveganjem (glejte poglavje 4.4).	
bolezni dihal, prsna koša in mediastinalnega prostora		-pri bolnikih, ki so jemali zaviralce angiotenzinske konvertaze, so poročali o suhem kašlju. Značilno je, da je trdovraten in preneha po prekinitvi zdravljenja. Če se ta simptom pojavi, je treba upoštevati, da je lahko iatrogenega izvora -dispnea	bronhospa-zem		eozinofilna pljučnica, rinitis	
bolezni prebavil		zaprtje, suha usta, navzea,			vnetje trebušne slinavke	

		bolečina v epigastriju, anoreksija, bruhanje, bolečina v trebuhu, motnje okušanja, dispepsija, driska				
bolezni jeter, žočnika in žolčevodov					hepatitis, bodisi citolitični ali holestazni (glejte poglavje 4.4)	Pri bolnikih z jetrno insuficienco obstaja možnost pojava jetrne encefalopatije (glejte poglavji 4.3 in 4.4)
bolezni kože in podkožja		izpuščaji, pruritus, makulopapularni izpuščaji	-angioedem obraza, okončin, ustnic, sluznic, jezika, glotisa in/ali grla, koprivnica (glejte poglavje 4.4) -preobčutljivostne reakcije, predvsem dermatološke, pri bolnikih z nagnjenjem k alergijskim in astmatičnim reakcijam -purpura, možno poslabšanje že obstoječega akutnega razsejanega		multiformni eritem, toksična epidermna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom. Poročali so o primerih fotosenzitivnih reakcij (glejte poglavje 4.4)	

			eritematoz- nega lupusa			
bolezni mišično - skeletnega sistema, vezivnega tkiva in kosti		mišični krči				
bolezni sečil			ledvična insuficienca		akutna odpoved ledvic	
motnje reproduk- tivnega sistema in dojk			impotenca			
splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		astenija	znojenje			

Preiskave:

- izguba kalija s še posebej resnim znižanjem ravni kalija pri nekaterih skupinah bolnikov s povečanim tveganjem (glejte poglavje 4.4)
- znižanje ravni natrija s hipovolemijo, ki povzroči dehidracijo in ortostatsko hipotenzijo
- zvišanje ravni sečne kisline in glukoze v krvi med zdravljenjem
- rahlo zvišanje ravni sečnine in kreatinina v plazmi, ki je po prekinitvi zdravljenja reverzibilno; pogostejše je pri bolnikih z zožitvijo ledvične arterije, bolnikih z arterijsko hipertenzijo, ki jemljejo diuretike in bolnikih z ledvično insuficienco
- zvišanje ravni kalija, običajno prehodno

Redko: zvišanje ravni kalcija v plazmi

4.9 Preveliko odmerjanje

Najverjetnejša neželena reakcija pri prevelikem odmerjanju je hipotenzija, ki jo včasih spremljajo slabost, bruhanje, krči, omotica, zaspanost, zmedenost in oligurija, ki lahko napreduje do anurije (zaradi hipovolemije). Lahko pride do motenj ravnovesja soli in vode (nizke ravni natrija in kalija). Prvi ukrepi, ki jih moramo uvesti, so hitra odstranitev zaužitega zdravila (zdravil) z izpiranjem želodca in/ali dajanje aktivnega oglja. Sledi ponovna vzpostavitev ravnovesja tekočin in elektrolitov v specializirani ustanovi do povrnitve v normalno stanje.

Če ima bolnik izrazito hipotenzijo, jo odpravljamo tako, da ga namestimo v ležeč položaj s spuščeno glavo. Če je potrebno, mu lahko damo intravensko infuzijo izotonične fiziološke raztopine ali uporabimo kakršenkoli 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 Doprivalin je kombinacija *terc*-butilaminijevega perindoprilata, 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.

Farmakološki mehanizem delovanja

Vežan na zdravilo Doprivalin:

Pri zdravilu Doprivalin se antihipertenzivna učinka obeh učinkovin sinergistično seštevata.

Vežan na perindopril:

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

To povzroča:

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

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

Študije pri bolnikih s 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.

Vežan na indapamid:

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.

Značilnosti antihipertenzivnega učinka

Vežane na zdravilo Doprivalin:

Pri bolnikih s hipertenzijo ima zdravilo Doprivalin ne glede na starost od odmerka odvisen antihipertenzivni učinek na diastolični in sistolični krvni tlak v ležečem ali stoječem položaju. Antihipertenzivni učinek traja 24 ur. Znižanje krvnega tlaka dosežemo v manj kot enem mesecu brez tahifilaksije. Po prenehanju zdravljenja ne pride do povratnega učinka.

V kliničnih preskušanjih je sočasno jemanje perindopрила in indapamida povzročilo

antihipertenzivni učinek, ki je bil sinergističen v primerjavi z učinkom posameznih učinkovin, ki so bile dajane samostojno.

Učinek kombinacije nizkih odmerkov učinkovin zdravila Doprivalin na srčno - žilno obolevnost in umrljivost še ni raziskan.

V multicentrični, naključni, dvojno slepi, aktivno kontrolirani raziskavi PICXEL so z ehokardiografijo ocenjevali učinek kombinacije perindopрила in indapamida na hipertrofijo levega ventrikla (LVH) v primerjavi z učinkom zdravljenja samo z enalaprilom.

V raziskavi PICXEL so hipertenzivne bolnike s hipertrofijo levega ventrikla (definirana kot indeks mase levega ventrikla (LVMI) $> 120 \text{ g/m}^2$ pri moških in $> 100 \text{ g/m}^2$ pri ženskah) naključno razporedili bodisi v skupino perindopрил 2 mg/indapamid 0,625 mg bodisi v skupino enalapril 10 mg enkrat na dan za enoletno zdravljenje. Odmerek so prilagodili glede na urejenost krvnega tlaka do največ 8 mg perindopрила in 2,5 mg indapamida oziroma 40 mg enalapрила enkrat na dan. Samo 34 % bolnikov je ostalo na zdravljenju z odmerkom 2 mg perindopрила in 0,625 mg indapamida (v primerjavi z 20 % bolnikov z odmerkom 10 mg enalapрила).

Ob koncu zdravljenja se je indeks mase levega ventrikla (LVMI) signifikantno bolj zmanjšal v skupini perindopрил/indapamid ($-10,1 \text{ g/m}^2$) napram skupini z enalaprilom ($-1,1 \text{ g/m}^2$) v celotni naključno izbrani populaciji bolnikov. Razlika sprememb 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 perindopрила in indapamida, ki so bili večji od dovoljenih odmerkov za zdravilo Doprivalin.

Glede na krvni tlak ocenjujejo, da je bila povprečna razlika med skupinama v naključni populaciji $-5,8 \text{ mmHg}$ (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 perindopрил/indapamid.

Vezane na perindopрил:

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

Antihipertenzivni učinek po enkratnem 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, dosežemo normalizacijo krvnega tlaka po enem mesecu in jo ohranjamo brez tahifilaksije.

Prekinitev zdravljenja ne povzroča povratnega učinka hipertenzije.

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

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

S kombinacijo zaviralca angiotenzinske konvertaze in tiazidnega diuretika zmanjšate tveganje za pojav hipokaliemije, ki sicer obstaja pri samostojnem zdravljenju z diuretikom.

Vezane na indapamid:

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

Antihipertenzivni učinek indapamida je sorazmeren izboljšanju prožnosti arterij in zmanjšanju skupnega ter 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, odmerka ne smemo povečevati.

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

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Vežane na zdravilo Doprigalin:

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

Vežane na perindopril:

Po peroralnem jemanju se perindopril absorbira hitro in doseže najvišjo koncentracijo v 1 uri. Razpolovni čas perindopрила v plazmi znaša 1 uro.

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.

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

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

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

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

Izločanje perindoprilata iz telesa je počasnejše pri starejših in bolnikih s srčnim ali ledvičnim popuščanjem. Pri bolnikih z ledvično insuficienco je zaželeno prilagajanje odmerka glede na stopnjo okvare (očistek kreatinina).

Dializni očistek perindoprilata je 70 ml/min.

Farmakokinetika perindopрила je pri bolnikih z cirozo jeter spremenjena: jetrni očistek izhodiščne molekule se zmanjša za polovico.

Vendar pa se količina nastalega perindoprilata ne zmanjša, zato odmerka ni potrebno prilagajati (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Vežane na indapamid:

Indapamid se hitro in v celoti absorbira iz prebavil.

Pri ljudeh doseže največjo koncentracijo v plazmi približno 1 uro po peroralnem jemanju zdravila. Vežava na beljakovine v plazmi znaša 79 %.

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

Pri bolnikih z ledvično insuficienco se farmakokinetika ne spremeni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kombinacija perindopril/indapamid je nekoliko bolj toksična kot njeni posamični učinkovini. Pri podganah niso opazili povečanja sprememb na ledvicah, vendar pa je kombinacija pri psih povzročila toksične učinke na prebavila, pri podganah pa so opazili povečane toksične učinke za

mater v primerjavi s perindoprilom.

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

Predklinične raziskave, izvedene ločeno s perindoprilom in z indapamidom, niso pokazale genotoksičnega, karcinogenega ali teratogenega učinka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

brezvodna laktoza

koruzni škrob

mikrokristalna celuloza

smukec

magnezijev stearat (E470B)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

21 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Aluminij/Aluminij pretisni omoti; škatle po 30 tablet.

6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom ter za odlaganje zdravila

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Galex d.d., Tišinska ulica 29g, 9000 Murska Sobota, Slovenija

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

2 mg/0,625 mg: škatla s 30 tabletami (3 x 10 tablet v pretisnem omotu): 5363-I-249/14

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 26.07.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17.02.2014