

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Percarnil Combo 4 mg/1,25 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 3,338 mg perindopрила, kar ustreza 4 mg *terc*-butilaminijevega perindoprilata, in 1,25 mg indapamida.

Pomožna snov z znanim učinkom: 68,75 mg laktoze monohidrat/tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bele do belkaste tablete z obliko kapsule, z vtisnjeno oznako 'I 4' na eni strani in '>' na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije. Zdravilo Percarnil Combo 4 mg/1,25 mg tablete je indicirano pri bolnikih, pri katerih krvni tlak ni ustrezno urejen pri samostojnem zdravljenju s perindoprilom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je ena tableta zdravila Percarnil Combo 4 mg/1,25 mg na dan v enem odmerku, najbolje zjutraj in pred obrokom.

Kadar je mogoče, je priporočljiva individualna titracija odmerkov posameznih učinkovin. Zdravilo Percarnil Combo 4 mg/1,25 mg tablete uporabljamo, kadar krvni tlak ni ustrezno urejen z zdravilom Percarnil Combo 2 mg/0,625 mg tablete (kjer je zdravilo na voljo). Kadar je klinično ustrezno, se lahko razmisli o neposrednem prehodu s samostojnega zdravljenja na zdravilo Percarnil Combo 4 mg/1,25 mg tablete.

Starejši bolniki (glejte poglavje 4.4)

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

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 zdravljenje priporočljivo začeti z ustreznim odmerkom proste kombinacije.

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.

Pediatrična populacija

Zdravila Percarnil Combo 4 mg/1,25 mg tablete ne smemo uporabljati pri otrocih in mladostnikih, ker učinkovitosti in primernosti perindoprila, za samostojno zdravljenje ali v kombinaciji, pri otrocih in mladostnikih še niso dokazali.

Način uporabe
peroralna uporaba

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli drugo pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali kateri koli drugi zaviralec ACE ali kateri koli drugi sulfonamid.

Vežane na perindopril:

- angioedem (Quincke-jev edem) v anamnezi po jemanju drugih zaviralcev ACE,
- prirojen ali idiopatski angioedem,
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- sočasna uporaba zdravila Percarnil Combo in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Vežane na indapamid:

- 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).

Zaradi pomanjkanja zadostnih terapevtskih izkušenj se zdravila Percarnil Combo tablete ne sme 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 majhnem odmerku kombinacije učinkovin v zdravilu Percarnil Combo 2 mg/0,625 mg tablete 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 pogostosti pojava idiosinkratskih reakcij. Da bi zmanjšali to tveganje, moramo bolnika pozorno spremljati.

Litij:

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

Vežana na perindopril:

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.”

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 predhodno obstoječe zmanjšano delovanje ledvic. Pri nekaterih izmed teh bolnikov so se pojavile hude okužbe, ki se v nekaterih primerih niso odzivale na intenzivno zdravljenje z antibiotiki. Če se perindopril uporablja pri takih bolnikih, je priporočljivo redno spremljati število belih krvnih celic, bolnikom pa je treba naročiti, da zdravniku sporočijo pojav kakršnegakoli znaka okužbe (npr. vnetje grla, povišana telesna temperatura).

Preobčutljivost/angionevrotski edem

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z zaviralcem angiotenzinske konvertaze, vključno s perindoprilom, so v redkih primerih poročali o angionevrotskem edemu obraza, okončin, ustnic, sluznic, 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, ki ga je treba nadaljevati vse dokler ne pride do popolne odprave simptomov, še preden se bolnika odpusti domov. 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. Angionevrotski edem, 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 injekcijo 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 in z normalnimi vrednostmi C-1 esteraze. 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.

Sočasna uporaba zaviralcev mTOR (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom), se lahko poveča tveganje za angioedem (npr. otekanje dihalnih poti ali jezika, z ali brez motenj dihanja) (glejte poglavje 4.5).

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 zdravljenje z zaviralcem ACE.

Bolniki na hemodializi

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

Diuretiki, ki zadržujejo kalij, kalijeve soli

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

Nosečnost in dojenje

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, za katera je dokazano, da je njihova uporaba med nosečnostjo varna. 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).

Uporaba perindopрила med dojenjem ni priporočljiva.

Vešana na indapamid:

Pri zmanjšanjem 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 diuretikov so poročali o primerih fotosenzitivnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če se med zdravljenjem pojavijo fotosenzitivne reakcije, priporočamo prenehanje zdravljenja. Če je potrebno ponovno uvesti diuretik, priporočamo zaščito izpostavljenih delov 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 predhodne zaznavne okvare ledvic in pri katerih ledvične krvne preiskave pokažejo funkcijsko ledvično insuficienco, 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 popuščanjem srca 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:

Pri že obstoječem pomanjkanju 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 je lahko 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.

Pomožne snovi:

Zdravilo Percarnil Combo tablete ne smemo dajati bolnikom z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze.

Vezani na perindopril:

Kašelj:

Med zdravljenjem z zaviralci ACE so poročali o suhem kašlju. Značilno je, da gre za trdovraten kašelj, ki po 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.

Pediatrična populacija:

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

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

Močno spodbujanje renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema so opazili predvsem ob izraziti izgubi vode in elektrolitov (dieta s strogo omejitvijo natrija ali daljše zdravljenje z diuretiki) pri bolnikih, ki so imeli že na začetku nizek krvni tlak, zožitev ledvične arterije, kongestivno srčno popuščanje ali cirozo z edemi in ascitesom.

Zlasti ob prvem odmerku in v prvih dveh tednih zdravljenja lahko zaviranje renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema z zaviralcem angiotenzinske konvertaze povzroči nenadno znižanje krvnega tlaka in/ali zvišanje vrednosti kreatinina v plazmi, kar kaže na funkcijsko ledvično insuficienco. Ta lahko včasih – čeprav redko – nastopi akutno, čas do pojava te bolezni pa je lahko različen.

Takšnim bolnikom moramo zdravilo nato uvajati v manjšem odmerku in ga postopoma povečevati.

Starejši bolniki:

Pred začetkom zdravljenja moramo opraviti preiskave delovanja ledvic in vrednosti kalija. Začetni odmerek nato 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, ko 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, ki čakajo na korektivni kirurški poseg ali kadar takšen poseg ni mogoč.

Če se zdravilo Percarnil Combo predpiše bolnikom z ugotovljeno zožitvijo ledvične arterije ali s sumom 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 ledvična insuficienca, ki je izginila po prekinitvi zdravljenja.

Druge rizične skupine bolnikov:

Pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (razred IV) ali z od inzulina 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 ishemično boleznijo srca se ne sme prenehati zdravljenja z zaviralci receptorjev beta, temveč se zaviralce angiotenzinske konvertaze doda k zdravljenju.

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.

Razlike med rasami:

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

Priporočamo torej prenehanje zdravljenja z dolgodelujočimi zaviralci angiotenzinske konvertaze, kot je perindopril, in sicer, 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:

Redko so bili zaviralci ACE povezani s sindromom, ki se je začel s holestatsko zlatenico in nadaljeval v fulminantno jetrno nekrozo in (včasih) povzročil smrt. Mehanizem tega sindroma ni pojasnjen. Bolnikom, ki prejemajo zaviralce ACE in pri katerih se razvije zlatenica ali 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, kotrimoksazol, imenovan tudi trimetoprim/sulfametoksazol). 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 priporočljiva previdnost pri uporabi 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. Vsa zdravljenja z diuretiki lahko povzročijo 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 bolnikih s cirozo (glejte poglavji 4.8 in 4.9).

Vrednosti kalija:

Izguba kalija s hipokaliemijo predstavlja veliko 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 kardiotsičnost 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 smrtne.

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 koncentracije v plazmi. Izrazito povišane vrednosti kalcija lahko kažejo na neodkrit hiperparatiroidizem. Pri takih bolnikih 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 Cockcroftovi formuli:

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

kjer je: starost izražena v letih,

telesna masa v kg,

vrednost kreatinina v plazmi v mikromol/l.

Formula je primerna 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. Tako prehodna funkcijska ledvična insuficienca nima neželenih posledic pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, vendar pa lahko poslabša že obstoječo okvaro ledvic.

Športniki:

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcijSkupne 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 perindoprila

in indapamida z litijem ne priporočamo, če pa se izkaže za nujno, je potrebno 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 odmerek antihipertenziva.
- Nesteroidna protivnetna zdravila: ob sočasni uporabi zaviralcev ACE in nesteroidnih protivnetnih zdravil (npr. acetilsalicilne kisline v odmerkih za protivnetno zdravljenje, COX-2 inhibitorjev 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 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 zadosti tekočine in priporočljivo je razmisliti o spremljanju delovanja ledvic ob uvedbi sočasnega zdravljenja in to nato redno ponavljati.

Kombinacije, ki zahtevajo določeno previdnost:

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

Vežane na perindopril:

Racekadotril

Znano je, da lahko zaviralci ACE (npr. perindopril) povzročijo angioedem. To tveganje je lahko povečano ob sočasnem jemanju racekadotrila (zdravila za zdravljenje akutne diareje).

Zaviralci mTOR (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zaviralci mTOR, se lahko poveča tveganje za angioedem (glejte poglavje 4.4).

Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol)

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

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, kalijeve dodatki ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko vodijo do signifikantnega povečanja serumskega kalija, ki je lahko smrtno. Če je sočasna uporaba indicirana zaradi dokazane hipokaliemije, jih moramo uporabljati previdno in pogosto spremljati serumski kalij in elektrokardiogram.
- Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Kombinacije, ki zahtevajo posebno previdnost:

- Antidiabetična zdravila (inzulin, hipoglikemični sulfonamidi): ugotovljeno pri kaptoprilu in enalaprilu.
Uporaba zaviralcev angiotenzinske konvertaze lahko poveča hipoglikemični učinek pri bolnikih

s sladkorno boleznijo, ki jemljejo inzulin ali hipoglikemične sulfonamide. Pojav hipoglikemičnih epizod je zelo redek (izboljšanje tolerance za glukozo in posledično zmanjšanje potrebe po inzulinu).

- antagonistov

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).

Vezane 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), tetrakosaktid, 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 µmol/l) in pri ženskah več kot 12 mg/l (110 µmol/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 zmanjšanega 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

Nosečnost:

Vezano na perindopril:

Uporaba zaviralcev ACE v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba zaviralcev ACE je v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti 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 alternativnim 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 poglavje 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 izpostavljeni tiazidom v tem obdobju.

Dojenje

Zdravilo Percarnil Combo tablete je kontraindicirano med dojenjem. 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.

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 Percarnil Combo:

Učinkovini posamično ali v kombinaciji neposredno ne vplivata na budnost, 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 Neželeni učinki

Jemanje perindoprila zavira os renin-angiotenzin-aldosteron in zmanjšuje izgubo kalija, ki jo povzroča indapamid. Pri štirih odstotkih bolnikov, ki so jemali zdravilo Percarnil Combo, so opazili hipokaliemijo (vrednosti kalija < 3,4 mmol/l).

Med zdravljenjem opažali naslednje neželene učinke, ki so jih razvrstili po pogostosti: zelo pogosto ($\geq 1/10$); pogosto ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasno ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redko ($< 1/10.000$), neznana pogostost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

Zelo redko:

- trombocitopenija, levkopenija/nevtropenija, agranulocitoza, aplastična anemija, hemolitična anemija
- v posebnih primerih (pri bolnikih, ki so imeli presaditev ledvic, bolnikih na hemodializi) so ob jemanju zaviralcev angiotenzinske konvertaze poročali o anemiji (glejte poglavje 4.4).

Psihiatrične motnje:

Občasno:

- motnje razpoloženja ali spanja

Bolezni živčevja:

Pogosto:

- parestezija, glavobol, omotica, vrtoglavica

Zelo redko

- zmedenost

Očesne bolezni:

Pogosto

- motnje vida

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:

Pogosto

- tinitus

Bolezni srca:

Zelo redko:

- aritmija vključno z bradikardijo, ventrikularna tahikardija, atrijska fibrilacija, angina pectoris, miokardni infarkt, morda zaradi prekomerne hipotenzije pri bolnikih z velikim tveganjem (glejte poglavje 4.4).

Žilne bolezni:

Pogosto

- hipotenzija, ortostatska ali ne (glejte poglavje 4.4)

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Pogosto

- 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.
- dispneja

Občasno

- bronhospazem

Zelo redko

- eozinofilna pljučnica, rinitis

Bolezni prebavil:

Pogosto

- zaprtje, suha usta, navzeja, bolečina v epigastriju, bolečina v trebuhu, sprememba okušanja, bruhanje, dispepsija, driska

Zelo redko

- pankreatitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Zelo redko

- hepatitis, bodisi citolitični ali holestazni (glejte poglavje 4.4)

Pogostost neznan

- Pri bolnikih z jetrno insuficienco obstaja možnost pojava jetrne encefalopatije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Bolezni kože in podkožja:*Pogosto*

- izpuščaji, pruritus, makulopapularni izpuščaji

Občasno

- 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 eritematoznega lupusa

Redko

- poslabšanje psoriaze

Zelo redko

- multiformni eritem, toksična epidermna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom
- Poročali so o primerih fotosenzitivnih reakcij (glejte poglavje 4.4).

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:*Pogosto*

- mišični krči

Bolezni sečil:*Občasno*

- ledvična insuficienca

Zelo redko

- akutna odpoved ledvic

Motnje reproduktivnega sistema in dojk:*Občasno*

- impotenca

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:*Pogosto*

- astenija

Občasno

- 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
- povečanje vrednosti kalija, običajno prehodno

Redki

- zvišanje ravni kalcija v plazmi

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
 spletna stran: www.jazmp.si

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, dajanjem aktivnega oglja ali obojim. 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 Percarnil Combo 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.

Mehanizem delovanja

Vežan na zdravilo Percarnil Combo

Pri zdravilu Percarnil Combo 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. Angiotenzinska konvertaza 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 sočasne zadrževanja soli in vode ali refleksne tahikardije med kroničnim zdravljenjem.

Antihipertenzivni učinek perindoprila opazamo 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 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.

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

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

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

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

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

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 Percarnil Combo:

Pri bolnikih s hipertenzijo ima zdravilo Percarnil Combo tablete ne glede na starost od odmerka odvisen antihipertenzivni učinek na diastolični in sistolični krvni tlak leže ali stoje. Antihipertenzivni učinek traja 24 ur. Znižanje krvnega tlaka dosežemo v manj kot enem mesecu brez tahifilaksije. Po prenehanju zdravljenja ne pride do povratnega (angl. rebound) 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.

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 enalapрила.

V raziskavi PICXEL so hipertenzivne bolnike s hipertrofijo levega ventrikla (definirana kot indeks mase levega ventrikla (LVMI) > 120 g/m² pri moških in > 100 g/m² pri ženskah) naključno razporedili bodisi v skupino perindopril 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

perindopriila in 2,5 mg indapamida oziroma 40 mg enalapriila enkrat na dan. Samo 34 % bolnikov je ostalo na zdravljenju z odmerkom 2 mg perindopriila in 0,625 mg indapamida (v primerjavi z 20 % bolnikov z odmerkom 10 mg enalapriila).

Ob koncu zdravljenja se je indeks mase levega ventrikla (LVMI) signifikantno bolj zmanjšal v skupini perindopril/indapamid (-10,1 g/m²) napram skupini z enalaprilom (-1,1 g/m²) 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 perindopriila in indapamida, ki so bili večji od dovoljenih odmerkov za to zdravilo.

Glede na krvni tlak ocenjujejo, da je bila povprečna razlika med skupinama v naključni populaciji - 5,8 mm Hg (95 % interval zaupanja (-7,9, -3,7), p < 0,0001) za sistolični krvni tlak in -2,3 mmHg (95 % interval zaupanja (-3,6, -0,9), p = 0,0004) za diastolični krvni tlak v korist skupine perindopril/indapamid.

Vežane na perindopril:

Perindopril deluje na vse stopnje hipertenzije: blago do zmerno ali hudo. Znižanje sistoličnega in diastoličnega arterijskega tlaka opažamo leže in sede.

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.

Perindopril 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.

Vežane na indapamid:

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 izboljšanju prožnosti arterij in zmanjšanju skupnega ter arteriolarnega perifernega žilnega upora.

Indapamid zmanjšuje hipertrofijo levega ventrikla.

Ko se preseže odmerek tiazidnega diuretika ali tiazidu sorodnega diuretika, antihipertenzivni učinek doseže plato, medtem ko se neželeni učinki povečujejo še naprej. Če zdravljenje ni učinkovito, se odmerka ne sme povečevati.

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

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Vežane na zdravilo Percarnil Combo:

Sočasno jemanje perindopriila 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.

Razpolovna doba perindopriila v plazmi znaša 1 uro.

Perindopril je predzdravilo. Sedemindvajset odstotkov zaužitega odmerka perindopriila 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 perindoprila in izpostavljenostjo v plazmi. Volumen porazdelitve je pri nevezanem perindoprilatu približno 0,2 l/kg. Vezava perindoprilata na beljakovine v plazmi znaša 20 %, večinoma na angiotenzinsko konvertazo, a je odvisna od koncentracije.

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 perindoprila 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).

Vezane 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.

Vezava 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

Zdravilo Percarnil Combo je nekoliko bolj toksično kot posamezni 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 pa 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

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Aluminij/Aluminij pretisni omot

Velikosti pakiranja: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 500 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörðu
Islandija

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

H/09/01245/011-020

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 10.09.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

05.10.2017