

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Perindopril/indapamid Mylan 5 mg/1,25 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 3,395 mg perindopрила (kar ustreza 5 mg argininijevega perindoprilata) in 1,25 mg indapamida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Zdravilo vsebuje lecitin (soja).

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 66,650 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Zdravilo Perindopril/indapamid Mylan 5 mg/1,25 mg so bele, bikonveksne, filmsko obložene tablete v obliki kapsule z reliefnim napisom "PI" na eni in "M2" na drugi strani.

Razdelilna zareza je namenjena delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Perindopril/indapamid Mylan 5 mg/1,25 mg je indicirano za zdravljenje esencialne hipertenzije pri bolnikih, pri katerih krvni tlak ni ustrezno nadzorovan samo s perindoprilom.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Običajni odmerek je ena filmsko obložena tableta zdravila Perindopril/indapamid Mylan 5 mg/1,25 mg na dan v enem odmerku.

Če je mogoče, je priporočljiva individualna titracija odmerkov posameznih učinkovin. Kadar je to klinično ustrezno, lahko razmislite o neposrednem prehodu z monoterapije na zdravilo Perindopril/indapamid Mylan 5 mg/1,25 mg filmsko obložene tablete.

*Starejši bolniki (glejte poglavje 4.4)*

Zdravljenje s filmsko obloženimi tabletami zdravila Perindopril/indapamid Mylan 5 mg/1,25 mg začnite po preučitvi odziva krvnega tlaka in ledvičnega delovanja.

*Bolniki z ledvično okvaro (glejte poglavje 4.4)*

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

Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina od 30 do 60 ml/min) je priporočljivo zdravljenje začeti z ustreznim odmerkom proste kombinacije. Največji odmerek argininijevega perindoprilata je 2,5 mg na dan.

Pri bolnikih z očistkom kreatinina, večjim ali enakim 60 ml/min, odmerka ni potrebno prilagajati. Običajno zdravniško spremljanje naj zajema pogoste meritve vrednosti kreatinina in kalija.

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

Pri hudi jetrni okvari je zdravljenje kontraindicirano.

Pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro prilagajanje odmerka ni potrebno.

#### Pediatrična populacija

Filmsko obloženih tablet zdravila Perindopril/indapamid Mylan 5 mg/1,25 mg pri otrocih in mladostnikih ne smemo uporabljati, ker učinkovitosti in prenašanja perindoprila v monoterapiji ali kombinaciji pri njih niso ugotavljali.

#### Način uporabe

peroralna uporaba

Zdravilo Perindopril/indapamid Mylan 5 mg/1,25 mg je priporočljivo jemati enkrat na dan zjutraj pred obrokom.

### **4.3 Kontraindikacije**

*Povezane s perindoprilom*

- preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali kateri koli drug zaviralec angiotenzinske konvertaze ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- angioedem (Quinckejev edem) v anamnezi ob predhodnem zdravljenju z zaviralci ACE,
- dedni ali idiopatični angioedem,
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

*Povezane z indapamidom*

- preobčutljivost za indapamid ali katere koli druge sulfonamide,
- 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 neantiaritmičnimi zdravili, ki povzročajo *torsades de pointes* (glejte poglavje 4.5),
- dojenje (glejte poglavje 4.6).

*Povezane z zdravilom Perindopril/indapamid Mylan*

- preobčutljivost za katero koli pomožno snov,
- alergija na arašide ali sojo (lecitin),

Sočasna uporaba zdravila Perindopril/indapamid Mylan 5 mg/1,25 mg in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Ker ni dovolj terapevtskih izkušenj, zdravila Perindopril/indapamid Mylan 5 mg/1,25 mg ne smemo uporabljati pri:

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

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

#### **Posebna opozorila**

#### Skupne za perindopril in indapamid

#### *Litij*

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

*Datum zadnje revizije:*

JAZMP . IB/002, IA/005, IB/007 – 25.08.2017

stran 2 od 18

## Povezane s perindoprilom

### *Nevtropenija, agranulocitoza*

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

### *Preobčutljivost/angioedem*

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

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

Pri temnopoltih bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, so v primerjavi z drugimi bolniki opazili večjo pojavnost angioedema.

Bolnike z angiodemom v anamnezi, ki ni bil povezan z zdravljenjem z zaviralci ACE, lahko spremlja povečano tveganje za angioedem ob jemanju zaviralca ACE (glejte poglavje 4.3).

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

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

Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom), lahko obstaja povečano tveganje za angioedem (npr. otekanje dihalnih poti ali jezika, z oteženim dihanjem ali brez) (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 angiotenzinske konvertaze med desenzibilizacijskim zdravljenjem s strupi kožokrilcev (čebel, os). Pri uporabi zaviralcev angiotenzinske konvertaze pri bolnikih z alergijami, ki prestajajo desenzibilizacijsko zdravljenje, morate biti previdni in se jim izogibati pri tistih, ki prestajajo imunoterapijo s strupi. Tovrstne reakcije bi lahko preprečili z začasno odtegnitvijo zaviralcev angiotenzinske konvertaze najmanj 24 ur pred zdravljenjem pri bolnikih, ki potrebujejo tako zaviralce angiotenzinske konvertaze kot tudi desenzibilizacijo.

### *Anafilaktoidne reakcije med hemodializo in aferezo lipoproteinov majhne gostote*

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

### ***Bolniki na hemodializi***

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

### *Diuretiki, ki varčujejo kalij, kalijeve soli*

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

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

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povečuje 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.

### *Nosečnost in dojenje*

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

Uporaba perindopрила med dojenjem ni priporočljiva.

### Povezane z indapamidom

Pri bolnikih z okvarjenim jetrnim delovanjem lahko tiazidni in sorodni diuretiki povzročijo jetrno encefalopatijo. Jemanje diuretika morate v takšnem primeru takoj prekiniti.

### *Fotosenzitivnost*

Pri bolnikih, ki so jemali tiazidne in sorodne diuretike, so poročali o primerih fotosenzitivnosti (glejte poglavje 4.8). Če med zdravljenjem bolniki doživijo fotosenzitivne reakcije, je priporočljivo, da prekinete zdravljenje. Če menite, da bi bilo potrebno ponovno uvesti diuretik, je priporočljivo, da si bolniki izpostavljene predele kože zaščitijo pred soncem ali umetnimi dolgovalovnimi ultravijoličnimi žarki.

### **Previdnostni ukrepi**

#### Skupne za perindopril in indapamid

### *Ledvična okvara*

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

Pri nekaterih bolnikih s hipertenzijo brez predhodne zaznavne okvare ledvic, pri katerih ledvične krvne preiskave pokažejo funkcijsko ledvično popuščanje, morate zdravljenje prekiniti in ga morda ponovno uvesti, v manjšem odmerku ali le z eno od učinkovin. Pri tovrstnih bolnikih običajno zdravniško spremljanje zajema pogoste meritve kalija in kreatinina: po dveh tednih zdravljenja in nato vsaka dva meseca v obdobju stabiliziranega zdravljenja. O ledvičnem popuščanju so poročali predvsem pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem ali primarnim ledvičnim popuščanjem, vključno z zožitvijo ledvične arterije.

Zdravila običajno ne priporočamo v primeru obojestranske arterijske stenoze ali 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 morate bolnika sistematično preiskovati, da ugotovite klinične znake izgube vode in elektrolitov, ki se lahko pojavijo pri bolnikih z vmesno epizodo diareje ali bruhanja. Pri tovrstnih bolnikih morate redno meriti elektrolite v plazmi.

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

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

### *Vrednosti kalija*

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

### *Pomožne snovi*

Zdravila Perindopril/indapamid Mylan 5 mg/1,25 mg ne smejo prejemati bolniki z redkimi dednimi motnjami, kot so neprenašanje galaktoze, laponsko pomanjkanje laktaze ali malabsorpcija glukoze in galaktoze.

To zdravilo vsebuje sojo – glejte poglavje 4.3.

### Povezane s perindoprilom

#### *Kašelj*

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

#### *Otroci in mladostniki*

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

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

Močno spodbujanje renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema so opazili predvsem ob izraziti izgubi vode in elektrolitov (stroga dieta brez 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, zvišanje vrednosti kreatinina v plazmi ali oboje, kar kaže na funkcijsko ledvično popuščanje. To lahko včasih – čeprav redko – nastopi akutno, čas do njegovega pojava pa je lahko različen.

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

#### *Starejši bolniki*

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

#### *Bolniki z ugotovljeno aterosklerozo*

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

### *Ledvično-žilna hipertenzija*

Bolnike z ledvično-žilno hipertenzijo zdravite 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 Perindopril/indapamid Mylan 5 mg/1,25 mg uporabite pri bolnikih z ugotovljeno zožitvijo ledvične arterije ali sumom nanjo, morate uvesti zdravljenje v bolnišnici z majhnim odmerkom ter spremljati delovanje ledvic in vrednosti kalija, saj se je pri nekaterih bolnikih pojavilo funkcijsko ledvično popuščanje, ki je izginilo po prekinitvi zdravljenja.

### *Druge rizične skupine bolnikov*

Pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (IV. razred) ali od insulina odvisno sladkorno boleznijo (spontana težnja k zvečani koncentraciji kalija) mora uvajanje zdravljenja potekati pod zdravniškim nadzorom in z manjšim začetnim odmerkom. Bolnikom s hipertenzijo in ishemično boleznijo srca zdravljenja z zaviralci receptorjev beta ne smete ukiniti, temveč jim dodajte zaviralce angiotenzinske konvertaze.

### *Bolniki s sladkorno boleznijo*

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki jemljejo peroralne antidiabetike ali insulin, morate pazljivo spremljati vrednost glukoze v krvi v prvem mesecu zdravljenja z zaviralci ACE.

### *Etnične razlike*

Kot velja za druge zaviralce ACE, se zdi, da tudi perindopril manj učinkovito znižuje krvni tlak pri temnopoltih kot pri drugih bolnikih, verjetno zaradi velike pojavnosti nizkih vrednosti renina pri temnopoltih bolnikih s hipertenzijo.

### *Kirurški poseg in anestezija*

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

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

### *Zožitev aorte ali mitralne zaklopke in hipertrofična kardiomiopatija*

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

### *Jetrno popuščanje*

V redkih primerih so bili zaviralci ACE povezani s sindromom, ki se je začel s holestatično zlatenico ter napredoval v fulminantno jetrno nekrozo in (včasih) smrt. Mehanizma tega sindroma ne poznamo. Če se pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce ACE, pojavi zlatenica ali izrazito povečanje vrednosti jetrnih encimov, jim morate ukiniti zaviralec ACE in jih ustrezno zdravniško spremljati (glejte poglavje 4.8).

### *Hiperkaliemija*

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, vključno s perindoprilom, so opažali povečanje kalija v serumu. Dejavniki tveganja za hiperkaliemijo zajemajo ledvično popuščanje, poslabšanje delovanja ledvic, starost (> 70 let), sladkorno bolezen, vmesne dogodke – zlasti dehidracijo, akutno dekompenzacijo srca, presnovno acidozo, sočasno jemanje diuretikov, ki zadržujejo kalij (npr. spironolaktone, eplerenone, triamterena ali amilorida), dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali sočasno jemanje drugih zdravil, povezanih s povečanjem kalija v serumu (npr. heparina, kotrimoksazola, imenovanega tudi trimetoprim/sulfametoksazol). Jemanje dodatkov kalija, diuretikov, ki zadržujejo kalij, ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, lahko zlasti pri bolnikih z motenim delovanjem ledvic privede do pomembnega povečanja kalija v serumu. Hiperkaliemija lahko povzroči resne aritmije, včasih s smrtnim izidom. Če se sočasna uporaba zgoraj naštetih učinkovin šteje za primerno, je priporočljivo redno spremljanje kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

### Povezane z indapamidom

## Ravnovesje vode in elektrolitov

### a) Vrednosti natrija

Izmeriti jih morate pred začetkom zdravljenja in meritve nato ponavljati v rednih presledkih. Vsa zdravljenja z diuretiki lahko povzročijo znižanje vrednosti natrija, kar ima lahko resne posledice. Znižanje vrednosti natrija je lahko sprva asimptomatično, zato so nujne redne preiskave. Te morajo biti pogostejše pri starejših in bolnikih s cirozo (glejte poglavji 4.8 in 4.9).

### b) Vrednosti kalija

Izguba kalija s hipokaliemijo predstavlja veliko tveganje pri tiazidnih in sorodnih diuretikih. Tveganje za pojav znižanih vrednosti kalija (< 3,4 mmol/l) morate preprečiti pri določenih visoko rizičnih skupinah bolnikov, 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.

Bolniki s podaljšanim intervalom QT prav tako sodijo v rizično skupino, ne glede na to, ali je stanje prirojeno ali iatrogeno. Kot bradikardija je tudi hipokaliemija dejavnik, ki spodbuja nastop hudih motenj srčnega ritma, zlasti *torsades de pointes*, ki lahko povzročijo smrtni izid.

V vseh primerih morate pogosteje meriti vrednosti kalija. Prve meritve kalija v plazmi opravite v prvem tednu zdravljenja.

Če opazite nizke vrednosti kalija, jih morate zvišati.

### c) Vrednosti kalcija

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

### Glukoza v krvi

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

### Sečna kislina

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

### Delovanje ledvic in diuretiki

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

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

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

kjer je: starost izražena v letih,  
telesna masa v kg,  
vrednost kreatinina v plazmi v µmol/l.

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

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

### Športniki

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

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

### Skupne za perindopril in indapamid

*Kombinacije, ki jih ne priporočamo*

#### *Litij*

Med sočasnim jemanjem litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu ter toksičnosti. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov lahko vrednost litija nadalje zviša in stopnjuje tveganje toksičnosti 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. Spremljati morate krvni tlak in delovanje ledvic ter prilagoditi odmerek antihipertenziva, če je potrebno.

#### *Nesteroidna protivnetna zdravila (vključno z acetilsalicilno kislino v velikih odmerkih)*

Če bolniki jemljejo zaviralce ACE sočasno z nesteroidnimi antirevmatiki (npr. acetilsalicilno kislino v odmerkih za protivnetno zdravljenje, zaviralci COX-2 in neselektivni nesteroidnimi antirevmatiki), se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša. Sočasno jemanje zaviralcev ACE in nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko povzroči povečanje tveganja za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možnostjo akutnega ledvičnega popuščanja, in povečanje kalija v serumu, zlasti pri bolnikih s predhodno zmanjšanim delovanjem ledvic. Kombinacijo je treba uporabljati previdno, še posebej pri starejših. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani. Razmisliti je treba o kontroli delovanja ledvic takoj po začetku zdravljenja in občasno tekom zdravljenja.

*Kombinacije, ki zahtevajo določeno previdnost*

#### *Imipraminu sorodni (triciklični) antidepresivi, nevroleptiki*

Povečajo antihipertenzivni učinek in tveganje za pojav ortostatske hipotenzije (seštevanje učinka).

#### *Kortikosteroidi, tetrakosaktid*

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.

### Povezane s perindoprilom

*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, kalijeva dopolnila ali nadomestki soli z vsebnostjo kalija, lahko vodijo do signifikantnega zvišanja 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.

#### *Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol)*

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

#### *Kombinacije, ki zahtevajo posebno previdnost*

##### *Antidiabetična zdravila (insulin, hipoglikemični sulfonamidi)*

Pri kaptoprilu in enalaprilu so opažali, da jemanje zaviralcev angiotenzinske konvertaze lahko poveča hipoglikemični učinek pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki jemljejo insulin ali hipoglikemične sulfonamide. Pojav hipoglikemičnih epizod je zelo redek (izboljšanje tolerance za glukozo in posledično zmanjšanje potrebe po insulinu).

##### *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 sočasno jemljejo zaviralce mTOR, lahko obstaja povečano tveganje za angioedem (glejte poglavje 4.4).

#### *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 ali diuretiki zanke)*

Predhodno zdravljenje z visokimi odmerki diuretikov lahko ob uvedbi zdravljenja s perindoprilom povzroči zmanjšanje volumna in tveganje hipotenzije.

##### *Zlato*

Pri bolnikih, zdravljenih z injekcijami zlata (natrijev aurotiomalat), ki so sočasno jemali zaviralce ACE, vključno s perindoprilom, so redko poročali o nitritoidnih reakcijah (simptomi vključujejo rdečico obraza, slabost, bruhanje in hipotenzijo).

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 zmanjšanega 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).

#### Povezane z indapamidom

#### *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 razreda IA (kinidin, hidrokinidin, disopiramid), antiaritmiki razreda III (amiodaron, dofetilid, ibutilid, sotalol), nekateri nevroleptiki (klorpromazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluperazin), benzamidi (amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butirofenoni (droperidol, haloperidol), drugi nevroleptiki (pimozid), druge substance, kot so bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin intravensko, halofantrin, mizolastin, moksifloksacin, pentamidin, sparfloksacin, vinkamin intravensko, metadon, astemizol, terfenadin. S tem se preprečijo nizke vrednosti kalija ali se po potrebi ustrezno popravijo (spremljanje intervala QT).

##### *Zdravila, ki znižujejo vrednost kalija*

Amfotericin B (intravensko), glukokortikoidi in mineralokortikoidi (sistemski), tetrakosaktid, stimulantna odvajala: povečajo tveganje za pojav hipokaliemije (seštevanje učinka). Vrednosti kalija

morate spremljati in jih popraviti, če je potrebno. Posebej morate biti pozorni pri bolnikih, ki se zdravijo s srčnimi glikozidi. Potrebno je uporabljati nestimulantna odvajala.

#### *Srčni glikozidi*

Hipokaliemija okrepi toksične učinke srčnih glikozidov. Spremljati morate vrednosti kalija in elektrokardiogram ter ponovno določiti zdravljenje, če je potrebno.

#### *Kombinacije, ki zahtevajo določeno previdnost*

#### *Metformin*

Laktacidoza zaradi metformina, ki jo povzroči možno funkcijsko ledvično popuščanje, povezano z diuretiki, predvsem z diuretiki zanke. Pri moških z vrednostmi kreatinina v plazmi več kot 15 mg/l (135 µmol/l) in ženskah z več kot 12 mg/l (110 µmol/l) ne smete uporabljati metformina.

#### *Jodirana rentgenska kontrastna sredstva*

Pri bolnikih z dehidracijo zaradi diuretikov obstaja povečano tveganje za akutno ledvično popuščanje, zlasti ob uporabi visokih odmerkov jodiranih rentgenskih kontrastnih sredstev. Pred dajanjem jodiranega rentgenskega kontrastnega sredstva morate bolnika rehidrirati.

#### *Kalcij (soli)*

Tveganje za zvišanje vrednosti kalcija zaradi zmanjšane izločanja kalcija z urinom.

#### *Ciklosporin*

Tveganje za zvišanje vrednosti kreatinina brez spremembe vrednosti ciklosporina v krvi, tudi če ni izgube soli in vode.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### **Nosečnost**

Glede na vpliv posameznih učinkovin na nosečnost in dojenje, kombiniranega zdravila Perindopril/indapamid Mylan 5 mg/1,25 mg ni priporočljivo jemati v prvem trimesečju nosečnosti.

Uporaba zdravila Perindopril/indapamid Mylan 5 mg/1,25 mg je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti.

#### Povezane s perindoprilom

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

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z dobro znanim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

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

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

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

### Povezane z indapamidom

Dolgotrajna izpostavljenost tiazidom v tretjem trimesečju nosečnosti lahko zmanjša materin plazemski volumen, kakor tudi pretok krvi skozi maternico in placento, kar lahko pri zarodku povzroči placentalno ishemijo in zaostajanje v rasti. Poleg tega so poročali tudi o redkih primerih hipoglikemije in trombocitopenije pri novorojenčkih ob izpostavitvi blizu roka poroda.

### **Dojenje**

Uporaba zdravila Perindopril/indapamid Mylan 5 mg/1,25 mg je kontraindicirana med dojenjem. **Glede na pomembnost te terapije za doječo mater se je potrebno odločiti, ali naj ta prekine dojenje ali preneha jemati zdravilo Perindopril/indapamid Mylan 5 mg/1,25 mg.**

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

Indapamid se izloča z materinim mlekom. Indapamid je zelo podoben tiazidnim diuretikom, ki so bili v času dojenja povezani z zmanjšanjem ali celo ustavitvijo izločanja mleka. Lahko se pojavijo preobčutljivost na sulfonamidna zdravila, hipokaliemija in nuklearni ikterus.

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

#### Povezane s perindoprilom, indapamidom in zdravilom Perindopril/indapamid Mylan

Aktivni učinkovini, posamezno ali v kombinaciji v zdravilu Perindopril/indapamid Mylan 5 mg/1,25 mg, nimata vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, vendar se lahko pri nekaterih bolnikih zlasti ob začetku zdravljenja ali v kombinaciji z drugimi antihipertenzivnimi zdravili pojavijo individualne reakcije, ki so povezane z nizkim krvnim tlakom.

Posledica tega je lahko zmanjšana sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

Jemanje perindoprila zavira os renin-angiotenzin-aldosteron in zmanjšuje izgubo kalija, ki jo povzroča indapamid. Hipokaliemijo so opazili pri štirih odstotkih bolnikov, ki so jemali zdravilo Perindopril/indapamid Mylan 5 mg/1,25 mg (vrednost kalija < 3,4 mmol/l).

Med zdravljenjem so opazili naslednje neželene učinke in jih razvrstili po navedenih stopnjah pogostnosti:

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

#### *Bolezni krvi in limfatičnega sistema*

zelo redki:

- trombocitopenija, levkopenija/nevtropenija, agranulocitoza, aplastična anemija, hemolitična anemija;
- v posebnih okoliščinah so ob jemanju zaviralcev angiotenzinske konvertaze poročali o anemiji (pri bolnikih s presaditvijo ledvic ali tistih na hemodializi) (glejte poglavje 4.4).

#### *Psihiatrične motnje*

občasni: motnje razpoloženja ali spanja.

#### *Bolezni živčevja*

pogosti: parestezija, glavobol, astenija, občutek omotice, vertigo.

zelo redki: zmedenost.

#### *Očesne bolezni*

pogosti: motnje vida.

*Datum zadnje revizije:*

JAZMP . IB/002, IA/005, IB/007 – 25.08.2017

stran 11 od 18

*Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta*

pogosti: tinitus.

*Žilne bolezni*

pogosti: hipotenzija, ortostatska ali ne (glejte poglavje 4.4).

*Srčne bolezni*

zelo redki: aritmije vključno z bradikardijo, prekatno tahikardijo in preddvornim migetanjem, angina pectoris, miokardni infarkt, mogoče sekundarno po preveliki hipotenziji pri rizičnih skupinah bolnikov (glejte poglavje 4.4).

*Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora*

pogosti: Pri jemanju zaviralcev angiotenzinske konvertaze so poročali o suhem kašlju. Značilno je, da je trdovraten in preneha po prekinitvi zdravljenja. Če opazite ta simptom, upoštevajte, da je lahko iatrogenega izvora. Dispneja.

občasni: bronhospazem

zelo redki: eozinofilna pljučnica, rinitis

*Bolezni prebavil*

pogosti: zaprtje, suha usta, navzea, epigastrične bolečine, anoreksija, bruhanje, bolečine v trebuhu, disgevizija, dispepsija, diareja

zelo redki: pankreatitis.

*Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*

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

neznana pogostnost: pri bolnikih z jetrnim popuščanjem obstaja možnost pojava jetrne encefalopatije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

*Bolezni kože in podkožja*

pogosti: izpuščaji, srbenje, makulopapularne erupcije

občasni:

- angioedem obraza, okončin, ustnic, sluznic, jezika ter 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 obstoječega akutnega razsejanega eritematoznega lupusa

redki: poslabšanje psoriaze

zelo redki: multiformni eritem, toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom.

Poročali so o primerih bolnikov s fotosenzitivnimi reakcijami (glejte poglavje 4.4).

*Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva*

pogosti: mišični krči

*Bolezni sečil*

občasni: ledvično popuščanje

zelo redki: akutna ledvična odpoved

*Motnje reprodukcije in dojk*

občasni: impotenca

*Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*

pogosti: astenija

občasni: potenje

*Preiskave*

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

redki: povečanje vrednosti 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 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**

### Simptomi

Najverjetnejša neželena reakcija pri prevelikem odmerjanju je hipotenzija, ki jo včasih spremljajo navzea, bruhanje, krči, omotičnost, zaspanost, zmedenost, oligurija, ki lahko napreduje do anurije (zaradi hipovolemije). Lahko pride do motenj ravnovesja soli in vode (nizke vrednosti natrija in kalija).

### Zdravljenje

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

Če ima bolnik izrazito hipotenzijo, jo odpravljate tako, da ga namestite v ležeč položaj s spuščeno glavo. Po potrebi lahko aplicirate intravensko infuzijo izotonične fiziološke raztopine ali uporabite kakršenkoli drug postopek za povečanje volumna.

Perindoprilat, aktivno obliko perindopрила, je mogoče dializirati (glejte poglavje 5.2).

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: perindopril in diuretiki, oznaka ATC: C09BA04

Zdravilo Perindopril/indapamid Mylan 5 mg/1,25 mg je kombinacija argininijevega perindoprilata, ki je zaviralec angiotenzinske konvertaze, in indapamida, ki je klorosulfamoilski diuretik. Njegove farmakološke lastnosti izhajajo iz lastnosti vsake posamezne učinkovine in iz lastnosti, ki so posledica aditivnega sinergijskega delovanja obeh učinkovin v kombinaciji.

### **Farmakološki mehanizem delovanja**

#### Povezan z zdravilom Perindopril/indapamid Mylan

Pri zdravlilu Perindopril/indapamid Mylan 5 mg/1,25 mg se antihipertenzivna učinka obeh učinkovin sinergijsko seštevata.

### Povezan s perindoprilom

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

To povzroča, da se:

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

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

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

Perindopril zmanjšuje delo srca:

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

Študije pri bolnikih s srčnim popuščanjem so pokazale:

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

Izboljšali so se tudi rezultati obremenitvenega testa.

### Povezan z indapamidom

Indapamid je sulfonamidni derivat z indolnim obročem, ki je farmakološko soroden tiazidnim diuretikom. Indapamid zavira 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**

### Povezane z zdravilom Perindopril/indapamid Mylan

Ne glede na starost bolnikov s hipertenzijo ima zdravilo Perindopril/indapamid Mylan 5 mg/1,25 mg pri njih 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 prekinitvi zdravljenja ne opazamo fenomena preobrata. V kliničnih preskušanjih je sočasno jemanje perindopрила in indapamida povzročilo antihipertenzivni učinek, ki je bil sinergijski v primerjavi z učinkom posameznih učinkovin v monoterapiji.

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

V študiji PICXEL so bolnike s hipertenzijo in hipertrofijo levega prekata (opredeljeno kot indeks mase levega prekata  $> 120 \text{ g/m}^2$  pri moških in  $> 100 \text{ g/m}^2$  pri ženskah) naključno razvrstili v skupini, kjer so jemali 2 mg terc-butylaminijevega perindoprilata (ustreza 2,5 mg argininijevega perindoprilata)/indapamid po 0,625 mg ali enalapril po 10 mg enkrat na dan 1 leto. Odmerek so prilagajali glede na urejanje krvnega tlaka do največ 8 mg terc-butylaminijevega perindoprilata (ustreza

*Datum zadnje revizije:*

JAZMP . IB/002, IA/005, IB/007 – 25.08.2017

stran 14 od 18

10 mg argininijevega perindoprilata) in 2,5 mg indapamida ali 40 mg enalapriila enkrat na dan. Samo 34 % bolnikov je vso študijo jemalo 2 mg terc-butilaminijevega perindoprilata (ustreza 2,5 mg argininijevega perindoprilata)/0,625 mg indapamida, medtem ko je enalapril po 10 mg do konca jemalo 20 % bolnikov.

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

Boljši učinek na indeks mase levega prekata je bil dosežen z večjimi odmerki perindopriila/indapamida, kot so v zdravilu Perindopril/indapamid Mylan 5 mg/1,25 mg.

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

### Povezane s perindoprilom

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

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

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

Pri bolnikih, ki se odzivajo na zdravljenje, dosežemo normalizacijo krvnega tlaka po enem mesecu in jo ohranjamo brez tahifilaksije.

Prekinitiv zdravljenja ne povzroča fenomena preobrata 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 dosežete sinergijsko seštevanje učinkov.

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

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

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

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opazali večje tveganje za pojav hiperkaliemije, akutne odpovedi ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in blokatorje 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 dodajanja aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično ledvično

bolezni, srčno-žilno boleznijo ali obema. 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.

### Povezane z indapamidom

Indapamid ima v monoterapiji antihipertenziven učinek, ki traja 24 ur. Pojavlja se že pri odmerkih, ki imajo le minimalne diuretične lastnosti. Antihipertenzivni učinek indapamida je sorazmeren izboljšanju podajnosti arterij in zmanjšanju skupnega ter arteriolarnega perifernega žilnega upora. Indapamid zmanjšuje hipertrofijo levega ventrikla.

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

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

- nima nobenega vpliva na presnovo lipidov (trigliceridov, holesterola LDL in holesterola HDL);
- nima nobenega vpliva na presnovo ogljikovih hidratov, niti pri bolnikih s hipertenzijo in sladkorno boleznijo.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Povezane z zdravilom Perindopril/indapamid Mylan

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

### Povezane s perindoprilom

#### Absorpcija

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

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

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

#### Porazdelitev

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

#### Izločanje

Perindoprilat se iz telesa izloča z urinom, končni razpolovni čas nevezane frakcije znaša približno 17 ur in stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo v 4 dneh. Izločanje perindoprilata iz telesa je počasnejše pri starejših in bolnikih s srčnim popuščanjem ali odpovedjo ledvic. Pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem je zaželeno prilagajanje odmerka glede na stopnjo popuščanja (očistek kreatinina).

Dializni očistek perindoprilata je 70 ml/min.

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

### Linearnost/nelinearnost

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

*Datum zadnje revizije:*

JAZMP . IB/002, IA/005, IB/007 – 25.08.2017

stran 16 od 18

## Povezane z indapamidom

### Absorpcija

Indapamid se hitro in v celoti absorbira iz prebavil. Pri ljudeh doseže največjo koncentracijo v plazmi približno 1 uro po peroralnem jemanju zdravila.

### Porazdelitev

Vezava na beljakovine v plazmi znaša 79 %.

### Izločanje

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

Pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem se farmakokinetika ne spremeni.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Zdravilo Perindopril/indapamid Mylan 5 mg/1,25 mg je nekoliko bolj toksično kot posamezni učinkovini. Pri podganah niso opazili povečanega vpliva na delovanje ledvic. Vendar je kombinacija delovala toksično na prebavila pri psih. Kaže tudi, da je pri podganah toksičnost za samice povečana v primerjavi s perindoprilom.

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

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

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro

koloidni hidrofobni silicijev dioksid  
laktoza monohidrat  
magnezijev stearat  
maltodekstrin  
povidon (K 30)  
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)

#### Filmska obloga

(Opadry AMB bela OY-B-28920):  
lecitin (soja) (E322)  
delno hidrolizirani polivinilalkohol  
smukec (E553b)  
titanov dioksid (E171)  
ksantanski gumi (E415)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

Po prvem odprtju vsebnika: 6 mesecev

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

Za zdravilo niso potrebni posebni pogoji za shranjevanje.

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

Pakiranje s HDPE plastičnim vsebnikom (pakiranje za prodajo): bel HDPE plastični vsebnik z neprosojno belo polipropilensko (PP) navojno zaporko in sušilnim sredstvom. Pakiranje s 30 filmsko obloženimi tabletami.

Pretisni omot, sestavljen iz (poliamida/aluminija/LDPE sušilnega sredstva – HDPE)/aluminija. Pakiranje s po 10, 14, 30, 60, 90 in 100 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

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

Generics UK Ltd., Station Close, Potters Bar, Hertfordshire, EN6 1TL, Velika Britanija

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

H/11/01246/001-007

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

Datum prve odobritve: 13.12.2011

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

25. 8. 2017