

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka 7 mg/2,5 mg/5 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 7 mg argininijevega perindoprilata (kar ustreza 4,75 mg perindopрила), 2,5 mg indapamida in amlodipinijev besilat v količini, ki ustreza 5 mg amlodipina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bele ali skoraj bele, okrogle (premera 8 mm), bikonveksne tablete, označene s K4 na eni strani tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka je indicirano kot nadomestna terapija za zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih bolnikih, ki že imajo ustrezno urejen krvni tlak z jemanjem fiksne kombinacije perindopril/amlodipin in indapamida v enakih jakostih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Ena tableta zdravila Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka na dan, najbolje zjutraj pred obrokom.

To zdravilo s fiksno kombinacijo odmerkov ni primerno za začetno zdravljenje.

Če je potrebna sprememba odmerjanja, je treba titracijo izvesti s posameznimi učinkovinami.

Posebne populacije

Okvara ledvic (glejte poglavji 4.3 in 4.4)

Zdravilo Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina pod 30 ml/min).

Običajno zdravniško spremljanje vključuje spremljanje kreatinina in kalija.

Okvara jeter (glejte poglavji 4.3 in 4.4)

Zdravilo Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter.

Starejši bolniki (glejte poglavji 4.4 in 5.2)

Starejše bolnike lahko zdravite z zdravilom Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka pri normalnem ali samo minimalno okvarjenem delovanju ledvic. Običajno zdravniško spremljanje vključuje spremljanje kreatinina in kalija.

Pediatrska populacija

PI Text094445 3	- Updated:	Page 2 of 29
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Varnost in učinkovitost zdravila Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka pri otrocih in mladostnikih še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovine, zaviralce ACE, derivate dihidropiridinov, druge sulfonamide ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- huda okvara ledvic (očistek kreatinina pod 30 ml/min) (glejte poglavji 4.2 in 4.4),
- jetrna encefalopatija ali huda okvara jeter,
- hipokaliemija,
- angioedem v anamnezi (Quinckejev edem), povezan s predhodnim zdravljenjem z zaviralcem ACE (glejte poglavje 4.4),
- dedni ali idiopatični angioedem,
- drugo ali tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6),
- huda hipotenzija,
- šok, vključno s kardiogenim šokom,
- zapora pretoka krvi iz levega prekata (npr. aortna stenoza visoke stopnje),
- hemodinamično nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu,
- sočasna uporaba zdravila Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka in aliskirena pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerulne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1),
- sočasna uporaba ob zdravljenju s kombinacijo sakubitril/valsartan; zdravilo Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od prejema zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.4 in 4.5),
- ekstrakorporealna zdravljenja, ki vodijo v stik krvi z negativno nabito površino (glejte poglavje 4.5),
- signifikantna obojestranska stenoza ledvične arterije ali stenoza ledvične arterije ene same delujoče ledvice (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebna opozorila

Fotosenzitivnost

Pri tiazidnih in njim sorodnim diuretikih so poročali o primerih fotosenzitivnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če se med zdravljenjem z zdravilom Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka pojavi fotosenzitivna reakcija, je priporočljivo prenehati z zdravljenjem. Če je ponovna uvedba diuretika nujna, je priporočljivo izpostavljene dele telesa zaščititi pred soncem ali umetnimi UVA žarki.

Preobčutljivost in angioedem

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, vključno s perindoprilom, so redko poročali o angioedemu obraza, okončin, ustnic, sluznic, jezika ter glotisa in/ali grla (glejte poglavje 4.8). Pojavi se lahko kadarkoli med zdravljenjem. V teh primerih je treba zdravilo Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka takoj ukiniti in bolnika ustrezno spremljati do popolnega izginotja simptomov. Pri bolnikih, pri katerih je bilo otekanje omejeno na obraz in ustnice, so težave večinoma minile brez zdravljenja, čeprav so antihistaminiki pomagali pri lajšanju simptomov.

Angioedem v povezavi z edemom grla lahko povzroči smrten izid. Kadar so otečeni jezik, glotis ali grlo, kar bi lahko povzročilo zaporo dihalnih poti, je potrebno takojšnje ustrezno zdravljenje, ki lahko

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

obsega dajanje adrenalina in/ali vzdrževanje prehodnih dihalnih poti. Bolnik mora ostati pod strogim zdravniškim nadzorom do popolnega in trajnega izginotja simptomov.

Pri bolnikih z angioedemom v anamnezi, ki ni bil povezan z zdravljenjem z zaviralci ACE, je tveganje za pojav angioedema ob zdravljenju z zdravilom Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka lahko večje (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, so redko opažali angioedem črevesa. Bolniki so tožili o trebušnih bolečinah (z navzeo ali bruhanjem ali brez njiju), v nekaterih primerih predhodno niso imeli angioedema obraza in so imeli normalne vrednosti esterase C1. Angioedem so diagnosticirali s preiskavami, vključno z računalniško tomografijo trebuha ali ultrazvočnim pregledom, oziroma med kirurškim posegom. Simptomi so izginili po ukinitvi zaviralca ACE. Pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce ACE in tožijo o trebušnih bolečinah, morate pri diferencialni diagnozi upoštevati angioedem črevesa (glejte poglavje 4.8).

Sočasna uporaba perindoprila s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za angioedem (glejte poglavje 4.3). Kombinacija sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od zadnjega odmerka zdravila Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka. Če bolnik prekine zdravljenje s kombinacijo sakubitril/valsartan, se zdravljenje z zdravilom Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z zaviralci neprilizina (NEP) (npr. racekadotrilom), zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in gliptini (npr. linagliptinom, saksagliptinom, sitagliptinom, vildagliptinom) lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (npr. otekanja dihalnih poti ali jezika, z okvaro dihal ali brez nje) (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki že prejemajo zaviralec ACE, je na začetku uporabe racekadotrila, zaviralcev mTOR (npr. sirolimusa, everolimusa, temsirolimusa) in gliptinov (npr. linagliptina, saksagliptina, sitagliptina, vildagliptina) potrebna previdnost.

Anafilaktoidne reakcije med desenzibilizacijo

Bolniki, ki so jemali zaviralce ACE med desenzibilizacijskim zdravljenjem (na primer s strupom kožekrilcev), so imeli anafilaktoidne reakcije. Pri njih so tovrstne reakcije preprečili z začasno odtegnitvijo zaviralcev ACE, vendar so se pri nehoteni ponovni izpostavljenosti spet pojavile.

Nevtropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, so poročali o nevtropeniji/agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in brez drugih oteževalnih dejavnikov se nevtropenija pojavlja le redko. Izjemno previdni morate biti pri predpisovanju zdravila Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka bolnikom s kolagensko žilno boleznijo, bolnikom, ki se zdravijo z imunosupresivi, ali bolnikom, ki jemljejo alopurinol ali prokainamid ali imajo kombinacijo naštetih oteževalnih dejavnikov, zlasti ob že obstoječem okvarjenem delovanju ledvic. Pri nekaterih od njih so se pojavile resne okužbe, ki se v nekaj primerih niso odzivale na intenzivno zdravljenje z antibiotiki. Če tovrstnim bolnikom predpisujete zdravilo Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka, je priporočljivo redno spremljanje števila levkocitov; morate pa jim tudi naročiti, naj poročajo o vsakem znaku okužbe (npr. vneto grlo, povišana telesna temperatura).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Dokazano je, 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.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

Primarni aldosteronizem

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

Nosečnost

Zdravljenje z zdravilom Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka 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 zdravilom Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zdravilom Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Okvara ledvic

Zdravilo Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina pod 30 ml/min) (glejte poglavje 4.3). Običajno zdravniško spremljanje vključuje spremljanje kreatinina in kalija (glejte poglavje 4.2). Pri nekaterih bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvične arterije ali zožitvijo arterije v solitarno ledvico, ki so se zdravili z zaviralci ACE, so opazili povišanje vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v serumu, ki je običajno izginilo po prekinitvi zdravljenja. Ta učinek je zlasti verjeten pri bolnikih z ledvično insuficienco. Če imajo bolniki tudi ledvičnožilno hipertenzijo, obstaja povečano tveganje za hudo hipotenzijo in ledvično insuficienco. Pri nekaterih bolnikih s hipertenzijo brez znakov predhodno obstoječe ledvične žilne bolezni so se pojavile povišane vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v serumu, ki so bile običajno blage in prehodne, zlasti kadar so perindopril jemali sočasno z diuretikom. Ta pojav je bolj verjeten pri bolnikih z že obstoječo ledvično okvaro.

Bolnikom z ledvično odpovedjo lahko predpišete amlodipin v normalnih odmerkih. Spremembe koncentracij amlodipina v plazmi niso povezane s stopnjo ledvične okvare. Amlodipina se ne da odstraniti z dializo.

Tiazidni in njim sorodni diuretiki so popolnoma učinkoviti le, če ima bolnik normalno ali samo minimalno okvarjeno delovanje ledvic (vrednost kreatinina v plazmi pod 25 mg/l, tj. 220 µmol/l pri odraslih). Pri starejših bolnikih morate navedene vrednosti kreatinina v plazmi prilagoditi glede na starost, telesno maso in spol.

Hipovolemija zaradi izgube vode in natrija, ki jo povzroči diuretik na začetku zdravljenja, povzroči zmanjšanje glomerulne filtracije. Posledica so lahko zvišane vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v plazmi. Tovrstna prehodna funkcijska ledvična insuficienca nima neželenih posledic pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, lahko pa poslabša že obstoječo ledvično insuficienco.

Presaditev ledvic

Izkušenj o uporabi zdravila Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka pri bolnikih z nedavno presaditvijo ledvice ni na voljo, zato zdravljenje z zdravilom Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka ni priporočljivo.

Ledvičnožilna hipertenzija

Pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali stenozo ledvične arterije ene same delujoče ledvice, ki se zdravijo z zaviralci ACE, obstaja povečano tveganje za hipotenzijo in ledvično insuficienco (glejte poglavje 4.3). Zdravljenje z diuretiki lahko navedena stanja poslabša. Do odpovedi

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

ledvičnega delovanja pa lahko pride že ob majhnih spremembah vrednosti kreatinina v serumu tudi pri bolnikih z le enostransko stenozo ledvične arterije.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro delovanja jeter, zlasti v primeru neravnovesja elektrolitov, lahko tiazidom sorodni diuretiki povzročijo jetrno encefalopatijo, ki lahko napreduje v hepatično komo. V takšnem primeru mora bolnik takoj prenehati z jemanjem zdravila Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka.

Med zdravljenjem z zaviralci ACE se v redkih primerih lahko pojavi sindrom, ki se začne s holestatsko zlatenico in napreduje v fulminantno jetrno nekrozo ter (včasih) smrt. Mehanizem tega sindroma ni pojasnjen.

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter je razpolovni čas amlodipina podaljšan, vrednosti AUC pa so višje.

Če se pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka, pojavi zlatenica ali izrazito zvišane vrednosti jetrnih encimov, jim morate ukiniti zdravilo Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka in jih ustrezno zdravniško spremljati (glejte poglavje 4.8).

Starejši bolniki

Pred začetkom zdravljenja morate opraviti preiskave delovanja ledvic in vrednosti kalija. Običajno zdravniško spremljanje vključuje spremljanje kreatinina in kalija (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Previdnostni ukrepi

Hipertenzivna kriza

Varnost in učinkovitost amlodipina pri hipertenzivni krizi nista bili dokazani.

Srčno popuščanje

Bolnike s srčnim popuščanjem je treba zdraviti previdno.

Zdravilo Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka je treba pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem uporabljati previdno, ker lahko amlodipin poveča tveganje za kasnejše srčno-žilne dogodke ter umrljivost.

Hipotenzija, hipovolemija in pomanjkanje natrija

Zaviralci ACE lahko povzročijo padec krvnega tlaka. Simptomatična hipotenzija je redka pri bolnikih s hipertenzijo brez zapletov, verjetneje pa se pojavi pri tistih s hipovolemijo, na primer zaradi zdravljenja z diuretiki, omejitve soli v prehrani, dialize, driske ali bruhanja, ali pri bolnikih s hudo, od renina odvisno hipertenzijo (glejte poglavji 4.5 in 4.8). Pri bolnikih z visokim tveganjem za simptomatično hipotenzijo je treba med zdravljenjem z zdravilom Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka pozorno spremljati krvni tlak, delovanje ledvic in vrednosti serumskega kalija.

Podobni pomisleki veljajo tudi za bolnike z ishemično boleznijo srca ali možganskožilno boleznijo, pri katerih bi lahko preveliko znižanje krvnega tlaka povzročilo miokardni infarkt ali možganskožilni infarkt.

Če se pojavi hipotenzija, bolnika poplezite in mu, če je potrebno, dajte intravensko infuzijo raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %). Prehoden hipotenzivni odziv ni kontraindikacija za nadaljnje odmerjanje, ki običajno poteka brez težav, potem ko se krvni tlak po povečanju volumna zviša.

Natrij v plazmi je treba izmeriti pred začetkom zdravljenja ter nato v rednih časovnih presledkih. Znižanje vrednosti natrija v plazmi je lahko sprva asimptomatsko, zato so nujne redne preiskave, ki morajo biti še pogostejše pri starejših bolnikih in bolnikih s cirozo (glejte poglavji 4.8 in 4.9). Vsako zdravljenje z diuretikom lahko povzroči hiponatriemijo, včasih z zelo resnimi posledicami.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Hiponatriemija s hipovolemijo lahko povzroči dehidracijo in ortostatsko hipotenzijo. Sočasna izguba kloridnih ionov lahko privede do sekundarne kompenzacijske metabolične alkaloze: pojavnost in stopnja tega učinka sta majhni.

Zožitev aortne ali mitralne zaklopke ter hipertrofična kardiomiopatija

Pri dajanju zaviralcev ACE bolnikom z zožitvijo mitralne zaklopke in zaporo pretoka krvi iz levega prekata, na primer z zožitvijo aorte ali hipertrofično kardiomiopatijo, morate biti previdni.

Rasa

Zaviralci ACE pogosteje povzročajo angioedem pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih drugih ras. Zaviralci ACE lahko manj učinkovito znižujejo krvni tlak pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih drugih ras, verjetno zaradi večje prevalence stanj z nizko vrednostjo renina pri bolnikih črne rase s hipertenzijo.

Kašelj

Med zdravljenjem z zaviralci ACE so poročali o kašlju. Zanj je značilno, da je neproduktiven, trdovraten in izgine po prekinitvi zdravljenja. Pri diferencialni diagnozi kašlja upoštevajte tudi kašelj zaradi zaviralcev ACE.

Kirurški posegi in anestezija

Pri bolnikih, ki prestajajo večji kirurški poseg ali so prejeli anestezijo s hipotenzivnimi učinkovinami, lahko perindopril zavira tvorjenje angiotenzina II, kar je posledica kompenzacijskega sproščanja renina. Zdravilo Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka morate ukiniti en dan pred operacijo. Če se pojavi hipotenzija in menite, da jo povzroča opisani mehanizem, jo lahko odpravite s povečevanjem volumna.

Bolniki s sladkorno boleznijo

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki jemljejo peroralne antidiabetike ali inzulin, je treba v prvem mesecu zdravljenja z zdravilom Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka skrbno spremljati urejenost glukoze v krvi, zlasti če imajo nizke vrednosti kalija (glejte poglavje 4.5).

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

Kombinacija zdravila Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka in zdravil, ki varčujejo s kalijem, dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Hiperkaliemija

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, vključno s perindoprilom, so opažali zvišanje vrednosti kalija v serumu. Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znat. Dejavniki tveganja za hiperkaliemijo zajemajo ledvično insuficienco, poslabšanje delovanja ledvic, starost (> 70 let), sladkorno bolezen, vmesne dogodke, zlasti dehidracijo, akutno dekompenzacijo srca, presnovno acidozo, sočasno jemanje diuretikov, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolaktone, eplerenone, triamterena ali amilorida, v monoterapiji ali kombinaciji), dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, in sočasno jemanje drugih zdravil, povezanih z zvišanjem vrednosti kalija v serumu (npr. heparina, kotrimoksazola, imenovanega tudi trimetoprim/sulfametoksazol, drugih zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II, acetilsalicilne kisline v odmerku ≥ 3 g na dan, zaviralcev COX-2 in neselektivnih nesteroidnih protivnetnih zdravil, imunosupresivnih zdravil, kot sta ciklosporin ali takrolimus, trimetoprima), in zlasti antagonistov aldosterona ali antagonistov receptorjev angiotenzina. Jemanje dodatkov kalija, diuretikov, ki varčujejo s kalijem, ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, lahko zlasti pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic privede do signifikantnega povečanja kalija v serumu. Hiperkaliemija lahko povzroči resne aritmije, včasih s smrtnim izidom. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, je treba diuretike, ki varčujejo s kalijem, in antagoniste receptorjev angiotenzina uporabljati previdno in pri njih spremljati kalij v serumu in delovanje ledvic. Če menite, da je sočasno jemanje zdravila

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka s katerim koli od zgoraj navedenih zdravil ustrezno, morate biti pri predpisovanju previdni in pogosto spremljati vrednosti kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

Hipokaliemija

Izguba kalija s hipokaliemijo je največje tveganje pri jemanju tiazidnih in sorodnih diuretikov. Hipokaliemija lahko povzroči mišične motnje. Poročali so o primerih rabdmiolize, predvsem v okviru hude hipokaliemije. Tveganje za pojav hipokaliemije (< 3,4 mmol/l) morate preprečiti pri določenih rizičnih skupinah, kot so starejši bolniki, podhranjeni bolniki in/ali bolniki, ki jemljejo več zdravil hkrati, bolniki s cirozo, ki imajo edeme in ascites, ter bolniki s koronarno arterijsko boleznijo in bolniki s srčnim popuščanjem. Pri njih hipokaliemija poveča kardiotsičnost pripravkov digitalisa in tveganje za pojav aritmij.

Posamezniki s podaljšanim intervalom QT prav tako sodijo v rizično skupino, ne glede na to, ali je motnja prirojena ali iatrogena. Hipokaliemija in bradikardija sta torej dejavnika nagnjenosti k hudim aritmijam, zlasti k potencialno smrtnim torsades de pointes.

Pri vseh naštetih skupinah bolnikov morate pogosteje meriti kalij v plazmi. Prvo meritev kalija v plazmi opravite v prvem tednu po začetku zdravljenja.

Če opazite hipokaliemijo, jo morate odpraviti. Hipokaliemija, ugotovljena v povezavi z znižano koncentracijo magnezija v serumu, je lahko neodzivna na zdravljenje, če se magnezij v serumu ne popravi.

Hiperkalciemija

Tiazidni in sorodni diuretiki lahko zmanjšajo izločanje kalcija z urinom ter povzročijo blago in prehodno zvišanje vrednosti kalcija v plazmi. Očitna hiperkalciemija lahko nastane zaradi še neodkrita hiperparatiroidizma.

Zdravljenje morate prekiniti pred pregledom delovanja obščitničnih žlez.

Magnezij v plazmi

Za tiazide in njim sorodne diuretike, vključno z indapamidom, so dokazali, da povečajo izločanje magnezija z urinom, kar lahko privede do hipomagneziemije (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Odstop žilnice, akutna miopija in sekundarni glavkom z zaprtim zakotjem

Zdravila, ki vsebujejo sulfonamide ali njihove derivate, lahko povzročijo idiosinkratično reakcijo, ki ima za posledico odstop žilnice z okvaro vidnega polja, prehodno miopijo in akutni glavkom z zaprtim zakotjem. Simptomi vključujejo nenadno poslabšanje ostrine vida ali očesno bolečino in se praviloma pojavijo v obdobju nekaj ur do nekaj tednov po začetku jemanja zdravila. Nezdravljeni akutni glavkom z zaprtim zakotjem lahko vodi v trajno izgubo vida. Primarno zdravljenje je čim hitrejša prekinitev jemanja zdravila. Če se očesni tlak ne uravna, je lahko potrebno takojšnje zdravljenje z zdravili ali operativno zdravljenje. Med dejavniki tveganja za pojav akutnega glavkoma z zaprtim zakotjem so lahko alergije na sulfonamide ali penicilin v anamnezi.

Sečna kislina

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

Športniki

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

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Zdravila, ki povečujejo tveganje za angioedem

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana, ker povečuje tveganje za angioedem (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Kombinacija sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od zadnjega odmerka pri zdravljenju s perindoprilom. Zdravljenje s perindoprilom se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in gliptini (npr. linagliptinom, saksagliptinom, sitagliptinom, vildagliptinom) lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki povzročajo hiperkaliemijo

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

Sočasna uporaba, ki je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3)

Aliskiren

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali ledvično okvaro obstaja tveganje za hiperkaliemijo, poslabšanje delovanja ledvic ter povečano srčno-žilno obolevnost in umrljivost.

Ekstrakorporealna zdravljenja

Ekstrakorporealna zdravljenja, ki vodijo v stik krvi z negativno nabitimi površinami, npr. dializa ali hemofiltracija z določenimi visokopretočnimi membranami (npr. poliakrilonitrilnimi membranami) in afereza lipoproteinov majhne gostote z dekstranovim sulfatom, zaradi večjega tveganja za hude anafilaktoidne reakcije (glejte poglavje 4.3). Če je takšno zdravljenje potrebno, je treba razmisliti o uporabi drugačne vrste dializne membrane ali druge skupine antihipertenzivov.

Sočasna uporaba, ki ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4)

Aliskiren

Pri bolnikih, ki nimajo sladkorne bolezni ali ledvične okvare, obstaja tveganje za hiperkaliemijo, poslabšanje delovanja ledvic ter povečano srčno-žilno obolevnost in umrljivost.

Estramustin

PI Text094445 3	- Updated:	Page 9 of 29
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Tveganje za povečanje neželenih učinkov, kot je angionevrotični edem (angioedem).

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. triamteren, amilorid), kalij (sol)

Hiperkaliemija (potencialno smrtna), še posebej v povezavi z ledvično okvaro (aditivni hiperkaliemični učinki). Sočasna uporaba zaviralcev ACE in učinkovin, ki povzročajo hiperkaliemijo ni dovoljena, razen pri hipokaliemiji.

Kombinacija zdravila Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Če je sočasna uporaba vseeno indicirana, je potrebna previdnost in pogosto spremljanje kalija v serumu. Za uporabo spironolaktone pri srčnem popuščanju glejte spodaj.

Litij

Pri sočasnem jemanju litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracij litija v serumu ter toksičnosti. Sočasno jemanje zdravila Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka in litija ni priporočljivo. Če je uporaba te kombinacije vendarle potrebna, morate pozorno spremljati vrednost litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Dantrolen (infuzija)

Po dajanju verapamila in dantrolena intravensko so pri živalih opazili fibrilacijo prekatov in srčno-žilni kolaps s smrtnim izidom, v povezavi s hiperkaliemijo. Zaradi tveganja pojava hiperkaliemije se je priporočljivo izogibati sočasnemu dajanju zdravila Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka, ki vsebuje amlodipin, zaviralec kalcijevih kanalčkov, pri bolnikih, ki so občutljivi za maligno hipertermijo, in pri zdravljenju maligne hipertermije.

Sočasna uporaba, ki zahteva previdnostne ukrepe

Zdravila, ki povzročajo torsades de pointes, kot so, vendar niso omejena na

- antiaritmčne učinkovine razreda IA (npr. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid);
- antiaritmčne učinkovine razreda III (npr. amjodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid, bretilij);
- nekatere antipsihotike:
 - fenotiazine (npr. klorpromazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin), benzamide (npr. amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid),
 - butirofenone (npr. droperidol, haloperidol), druge antipsihotike (npr. pimozid);
- druge učinkovine (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin intravensko, halofantrin, mizolastin, moksifloksacin, pentamidin, sparfloksacin, vinkamin intravensko, metadon, astemizol, terfenadin).

Povečano tveganje za pojav ventrikularnih aritmij, zlasti *torsades de pointes* (hipokaliemija je dejavnik tveganja).

Preden uvedete to kombinacijo, morate spremljati bolnika zaradi možnosti pojava hipokaliemije in jo po potrebi odpraviti. Potrebno je klinično spremljanje, spremljanje vrednosti elektrolitov v plazmi in EKG-ja.

Uporabiti morate zdravila, ki ob prisotnosti hipokaliemije ne povzročajo *torsades de pointes*.

Druge učinkovine, ki povzročajo hipokaliemijo: amfotericin B (intravensko), glukokortikoidi in mineralokortikoidi (sistemski), tetrakosaktid, stimulantna odvajala

Povečano tveganje za pojav hipokaliemije (aditiven učinek).

Vrednosti kalija morate spremljati in jih popraviti, če je potrebno. Posebej morate biti pozorni pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z digitalisom. Predpisujte nestimulantna odvajala.

Antidiabetiki (inzulini, peroralni hipoglikemiki)

Epidemiološke študije nakazujejo, da sočasna uporaba zaviralcev ACE in antidiabetičnih zdravil (inzulini, peroralni hipoglikemiki) lahko povzroči povečan učinek na znižanje glukoze v krvi s

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

tveganjem za hipoglikemijo. Ta pojav se pogosteje pojavi med prvimi tedni sočasnega zdravljenja in pri bolnikih z ledvično okvaro.

Baklofen

Povečan antihipertenzivni učinek. Spremljajte krvni tlak in delovanje ledvic ter prilagodite odmerke antihipertenzivov, če je potrebno.

Diuretiki, ki ne varčujejo s kalijem

Po uvedbi zdravljenja z zaviralci ACE se lahko pri bolnikih, ki jemljejo diuretike, še posebej pri tistih s hipovolemijo in/ali pomanjkanjem soli, pojavi preveliko znižanje krvnega pritiska. Možnost pojava hipotenzivnega učinka se lahko zmanjša z ukinitvijo diuretika, povečanjem vnosa tekočin ali soli pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka.

Pri arterijski hipertenziji, kjer je predhodno zdravljenje z diuretikom morda povzročilo hipovolemijo in/ali pomanjkanje soli, je treba pred uvedbo zdravila Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka diuretik ukiniti. Diuretiki, ki ne varčujejo s kalijem, se kasneje lahko ponovno uvedejo.

V prvih nekaj tednih zdravljenja z zdravilom Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka je treba je spremljati delovanje ledvic (vrednosti kreatinina).

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (eplerenon, spironolakton, triamteren, amilorid)

Z eplerenonom in spironolaktonom v odmerkih med 12,5 mg in 50 mg na dan in z majhnimi odmerki zaviralcev ACE:

Pri zdravljenju srčnega popuščanja razreda II–IV (NYHA) z iztisnim deležem < 40 % obstaja pri bolnikih, predhodno zdravljenih z zaviralci ACE in diuretiki zanke, tveganje za potencialno smrtno hiperkaliemijo, še posebej v primeru neupoštevanja priporočil glede predpisovanja te kombinacije. Pred uvedbo kombinacije teh zdravil preverite, ali ima bolnik hiperkaliemijo ali ledvično okvaro. Priporočeno je natančno spremljanje vrednosti kalija in kreatinina enkrat na teden v prvem mesecu zdravljenja in kasneje enkrat na mesec.

Čeprav so te kombinacije koristne za nekatere bolnike, lahko vseeno prihaja do hipokaliemije ali hiperkaliemije, zlasti pri bolnikih z ledvično odpovedjo ali sladkorno boleznijo. Spremljati morate vrednosti kalija v plazmi, opraviti EKG in po potrebi prilagoditi zdravljenje.

Nesteroidna protivnetna zdravila, vključno z acetilsalicilno kislino v odmerku ≥ 3 g na dan

Če bolniki jemljejo zaviralce ACE in indapamid sočasno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (npr. acetilsalicilno kislino v odmerkih za protivnetno zdravljenje, zaviralce COX-2 in neselektivne nesteroidna protivnetna zdravila), se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša. Sočasno jemanje zdravila Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka in nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko povzroči povečanje tveganja za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možnostjo akutne ledvične odpovedi, in zvišanje vrednosti kalija v serumu, zlasti pri bolnikih s predhodno zmanjšanim delovanjem ledvic. Pri sočasnem predpisovanju morate biti previdni, zlasti pri starejših bolnikih. Bolniki morajo dobivati dovolj tekočine, razmisliti pa morate tudi o spremljanju delovanja ledvic na začetku sočasnega zdravljenja in nato v rednih presledkih.

Induktorji CYP3A4

Ob sočasnem dajanju znanih induktorjev CYP3A4 se plazemska koncentracija amlodipina lahko spreminja. Zato je med sočasnim zdravljenjem in po njemu, zlasti z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. rifampicinom, šentjanževko), treba spremljati krvni tlak in razmisliti o prilagoditvi odmerka.

Zaviralci CYP3A4

Sočasna uporaba amlodipina z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaz, azolskimi antimikotiki, makrolidnimi antibiotiki, kot je eritromicin ali klaritromicin, verapamilom ali diltiazemom) lahko povzroči pomembno povečanje izpostavljenosti amlodipinu. Klinične posledice teh farmakokinetičnih sprememb so lahko bolj izrazite pri starejših bolnikih, zato sta pri njih lahko

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

potrebna klinično spremljanje in prilagoditev odmerka zdravila Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka.

Pri bolnikih, ki prejemajo klaritromicin v kombinaciji z amlodipinom, obstaja povečano tveganje za hipotenzijo. Natančno opazovanje bolnikov je priporočljivo, kadar se amlodipin daje sočasno z klaritromicinom.

Pripravki digitalisa

Hipokaliemija in/ali hipomagneziemija povečata nagnjenost k toksičnim učinkom digitalisa.

Priporočljivo je spremljati vrednost kalija, magnezija v plazmi in elektrokardiogram ter prilagoditi zdravljenje, če je potrebno.

Alopurinol

Sočasno zdravljenje z indapamidom lahko poveča pojavnost preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.

Sočasna uporaba, ki zahteva pozornost

Antihipertenzivi (npr. antagonisti adrenergičnih receptorjev beta), vazodilatatorji, imipraminu podobni antidepresivi in nevroleptiki

Sočasno jemanje teh zdravil lahko poveča hipotenzivni učinek zdravila Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka in tveganje za pojav ortostatske hipotenzije (aditiven učinek).

Sočasna uporaba z nitroglicerinom in drugimi nitrati ali vazodilatatorji lahko povzroči dodatno znižanje krvnega tlaka, zato je pri jemanju potrebna previdnost.

Metformin

Povečano tveganje za laktacidozo zaradi metformina, ki jo sproži morebitna funkcijska ledvična odpoved, povezana z jemanjem diuretikov, zlasti diuretikov Henleyeve zanke. Ko vrednost kreatinina v plazmi preseže 15 mg/l (135 µmol/l) pri moških in 12 mg/l (110 µmol/l) pri ženskah, ne uporabljajte metformina.

Triciklični antidepresivi, antipsihotiki, anestetiki

Sočasna uporaba določenih anestetikov, tricikličnih antidepresivov in antipsihotikov z zdravilom Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka lahko povzroči nadaljnje zniževanje krvnega tlaka.

Simpatikomimetiki

Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek zdravila Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka.

Kortikosteroidi, tetrakosaktid

Zmanjšan antihipertenzivni učinek (zadrževanje soli in vode v telesu zaradi kortikosteroidov).

Antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa (prazosin, alfuzosin, doksazosin, tamsulozin, terazosin)

Povečata se antihipertenzivni učinek in tveganje za pojav ortostatske hipotenzije.

Zaviralci mehanistične tarče rapamicina (mTOR)

Zaviralci mTOR, kot so sirolimus, temsirolimus in everolimus, so substrati CYP3A. Amlodipin je šibek zaviralec CYP3A. Ob sočasni uporabi zaviralcev mTOR lahko amlodipin poveča izpostavljenost zaviralcem mTOR.

Amifostin

Lahko poveča antihipertenzivni učinek amlodipina.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Zlato

Pri bolnikih, ki so jih sočasno zdravili z injekcijami zlata (natrijev aurotiomalat) in zaviralci ACE, vključno s perindoprilom, so redko poročali o nitritoidnih reakcijah (simptomi vključujejo rdečico obraza, navzeo, bruhanje in hipotenzijo).

Jodirana kontrastna sredstva

Pri bolnikih z dehidracijo zaradi diuretikov je tveganje za pojav akutne ledvične odpovedi povečano, zlasti ob velikih odmerkih jodiranih kontrastnih sredstev. Pred dajanjem jodiranih spojin je potrebna rehidracija.

Kalcij (soli)

Tveganje za pojav hiperkalcemije zaradi zmanjšane izločanja kalcija z urinom.

Takrolimus

Kadar se takrolimus daje sočasno z amlodipinom, obstaja tveganje za povečanje vrednosti takrolimusa, ob sočasnem dajanju z indapamidom pa obstaja tveganje za povečanje vrednosti kreatinina brez kakršne koli spremembe vrednosti ciklosporina v krvnem obtoku, tudi brez hipovolemije ali pomanjkanja natrija.

V izogib toksičnim učinkom takrolimusa je pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravilo Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka, potrebno spremljanje vrednosti takrolimusa v krvi in, če je potrebno, prilagoditi odmerek takrolimusa.

Ciklosporin

Ob sočasnem dajanju z indapamidom obstaja tveganje za povečanje vrednosti kreatinina v plazmi brez kakršne koli spremembe vrednosti ciklosporina v krvnem obtoku, tudi brez hipovolemije ali pomanjkanja natrija.

Študij medsebojnega delovanja s ciklosporinom in amlodipinom pri zdravih prostovoljcih ali drugih skupinah, z izjemo bolnikov po presaditvi ledvice, niso izvedli. Pri njih so opazili povečanje koncentracije ciklosporina tik pred naslednjim odmerkom (v povprečju 0 %–40 %). Razmisлити je treba o spremljanju vrednosti ciklosporina pri bolnikih po presaditvi ledvice, ki jemljejo amlodipin, in zmanjšati odmerek ciklosporina, če je to potrebno.

Grenivka

Jemanje zdravila Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka z grenivko ali grenivkinim sokom ni priporočljivo, ker se pri nekaterih bolnikih lahko poveča biološka uporabnost amlodipina in s tem poveča učinek na znižanje krvnega tlaka.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Glede na učinke posameznih učinkovin kombinacije v tem zdravilu glede na nosečnost in dojenje: zdravilo Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljivo. Zdravilo Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka je kontraindicirano v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti.

Zdravilo Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka med dojenjem ni priporočljivo. Zato je potrebno z upoštevanjem pomembnosti zdravljenja za mater sprejeti odločitev, ali prenehati z dojenjem ali prekiniti jemanje zdravila Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka.

Nosečnost

Povezano s perindoprilom

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

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

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

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

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

Povezano z indapamidom

Podatkov o uporabi indapamida pri nosečnicah ni oziroma so omejeni (manj kot 300 izpostavljenih nosečnosti). Dolgotrajna izpostavljenost tiazidom v tretjem trimesečju nosečnosti lahko zmanjša volumen plazme pri materi in pretok krvi skozi maternico in placento, kar lahko povzroča fetoplacentalno ishemijo in zastoj rasti. Poleg tega so ob izpostavljenosti tiazidom v času pred porodom poročali tudi o redkih primerih hipoglikemije in trombocitopenije pri novorojenčku. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Zdravilo Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka ni priporočljivo med dojenjem.

Povezano s perindoprilom

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

Povezano z amlodipinom

Amlodipin se izloča v materino mleko. Ocenjujejo, da je delež materinega odmerka, ki ga prejme otrok, v interkvartilnem razponu 3–7 %, najvišji delež pa je 15 %. Učinek amlodipina na dojene otroke ni znan.

Povezano z indapamidom

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

Indapamid je zelo podoben tiazidnim diuretikom, ki si bili med dojenjem povezani z zmanjšanjem ali celo ustavitvijo izločanja mleka.

Plodnost

Učinki, skupni perindoprilu in indapamidu

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

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Povezano z amlodipinom

Pri nekaterih bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemijskih spremembah v glazah spermijev. Klinični podatki o možnem učinku amlodipina na plodnost so nezadostni. V študiji na podganah so ugotovili neželene učinke na plodnost pri samcih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu zdravila Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

Perindopril, amlodipin in indapamid imajo lahko blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Odzivnost je lahko zmanjšana, če se pri bolniku pojavijo omotica, glavobol, slabost, utrujenost ali navzea.

Posledično se lahko zmanjša sposobnost upravljanja vozil in strojev. Previdnost se priporoča predvsem na začetku zdravljenja z zdravilom Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Pri zdravljenju s perindoprilom, amlodipinom in indapamidom ločeno so najpogosteje poročali o naslednjih neželenih učinkih: hipokaliemija, edem, omotica, glavobol, parestezije, zaspanost, disgevizija, okvara vida, diplopija, tinitus, vrtoglavica, palpitacije, zardevanje, hipotenzija (in učinki, povezani s hipotenzijo), kašelj, dispneja, boleznine prebavil (bolečina v trebuhu, zaprtje, diareja, navzea, dispepsija, bruhanje), spremenjene prebavne navade, pruritus, izpuščaj, makulopapularni izpuščaj, mišični spazmi, otekanje sklepov (otekanje gležnjev), astenija in utrujenost.

Seznam neželenih učinkov

Med zdravljenjem s perindoprilom, amlodipinom ali indapamidom, ki so jih dajali ločeno, so opazili naslednje neželene učinke in jih razvrstili po klasifikaciji MedDRA po organskih sistemih in naslednji pogostnosti:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$);
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);
- občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$);
- redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$);
- zelo redki ($< 1/10\,000$);
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

MedDRA razred organskega sistema	Neželeni učinki	Pogostnost		
		perindopril	amlodipin	indapamid
Infekcijske in parazitske bolezni	rinitis	zelo redki	občasni	-
Bolezni endokrinega sistema	sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)	redki	-	-
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	eozinofilija	občasni*	-	-
	agranulocitoza (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	-	zelo redki
	aplastična anemija	-	-	zelo redki

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	pancitopenija	zelo redki	-	-
	levkopenija (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	zelo redki	zelo redki
	nevtropenija (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	-	-
	hemolitična anemija	zelo redki	-	zelo redki
	trombocitopenija (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	zelo redki	zelo redki
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	-	zelo redki	občasni
Presnovne in prehranske motnje	hipokaliemija (glejte poglavje 4.4)	-	-	pogosti
	hipoglikemija (glejte poglavji 4.4 in 4.5)	občasni*	-	-
	hiperkaliemija, reverzibilna ob ukinitvi (glejte poglavje 4.4)	občasni*	-	-
	hiponatriemija (glejte poglavje 4.4)	občasni*	-	občasni
	hipokloremija	-	-	redki
	hipomagneziemija	-	-	redki
	hiperglikemija	-	zelo redki	neznana pogostnost
	hiperkalcemija	-	-	zelo redki
Psihiatrične motnje	nespečnost	-	občasni	-
	sprememba razpoloženja (vključno z anksioznostjo)	občasni	občasni	-
	depresija	občasni*	občasni	-
	motnje spanja	občasni	-	-
	stanje zmedenosti	zelo redki	redki	-
Bolezni živčevja	omotica (zlasti na začetku zdravljenja)	pogosti	pogosti	
	glavobol (zlasti na začetku zdravljenja)	pogosti	pogosti	redki
	parestezija	pogosti	občasni	redki
	zaspanost (zlasti na začetku zdravljenja)	občasni*	pogosti	-
	hipestezija	-	občasni	-
	dizgevzija	pogosti	občasni	-
	tremor	-	občasni	-
	sinkopa	občasni*	občasni	neznana pogostnost
	hipertonija	-	zelo redki	-
	periferna nevropatija	-	zelo redki	-
	možganska kap, verjetno sekundarno po preveliki hipotenziji pri bolnikih iz rizičnih skupin (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	-	-
	ekstrapiramidna motnja (ekstrapiramidni sindrom)	-	neznana pogostnost	-
Očesne bolezni	okvara vida	pogosti	pogosti	neznana pogostnost

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	akutni glavkom z zaprtim zakotjem	-	-	neznana pogostnost
	odstop žilnice	-	-	neznana pogostnost
	diplopija	-	pogosti	-
	miopija	-	-	neznana pogostnost
	zamegljen vid	-	-	neznana pogostnost
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus	pogosti	občasni	-
	vrtočlavica	pogosti	-	redki
Srčne bolezni	palpitacije	občasni*	pogosti	-
	tahikardija	občasni*	-	-
	angina pectoris (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	-	-
	aritmija (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)	zelo redki	občasni	zelo redki
	miokardni infarkt, verjetno sekundarno po preveliki hipotenziji pri bolnikih iz rizičnih skupin (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	zelo redki	-
	torsade de pointes (lahko smrtni) (glejte poglavji 4.4 in 4.5)	-	-	neznana pogostnost
Žilne bolezni	zardevanje	redki*	pogosti	-
	hipotenzija (in učinki povezani s hipotenzijo) (glejte poglavje 4.4)	pogosti	občasni	zelo redki
	vaskulitis	občasni*	zelo redki	-
	Raynaudov fenomen	neznana pogostnost	-	-
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj	pogosti	občasni	-
	dispneja	pogosti	pogosti	-
	bronhospazem	občasni	-	-
	eozinofilna pljučnica	zelo redki	-	-
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu	pogosti	pogosti	-
	zaprtje	pogosti	pogosti	redki
	diareja	pogosti	pogosti	-
	dispepsija	pogosti	pogosti	-
	navzea	pogosti	pogosti	redki
	bruhanje	pogosti	občasni	občasni
	suha usta	občasni	občasni	redki
	spremenjene prebavne navade	-	pogosti	-
	gingivalna hiperplazija	-	zelo redki	-
	pankreatitis	zelo redki	zelo redki	zelo redki
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	gastritis	-	zelo redki	-
	citotoksični ali holestatični hepatitis (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	zelo redki	neznana pogostnost
	zlatenica	-	zelo redki	-

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	motnje delovanja jeter	-	-	zelo redki
	možnost pojava jetrne encefalopatije pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter (glejte poglavji 4.3 in 4.4)	-	-	neznana pogostnost
Bolezni kože in podkožja	pruritus	pogosti	občasni	-
	izpuščaj	pogosti	občasni	-
	eksantem	-	občasni	-
	makulopapularni izpuščaj	-	-	pogosti
	urtikarija (glejte poglavje 4.4)	občasni	občasni	zelo redki
	angioedem obraza, okončin, ustnic, sluznic, jezika, glotisa in/ali larinksa (glejte poglavje 4.4)	občasni	zelo redki	zelo redki
	alopecija	-	občasni	-
	purpura	-	občasni	občasni
	sprememba barve kože	-	občasni	-
	hiperhidroza	občasni	občasni	-
	fotosenzitivna reakcija (glejte poglavje 4.4)	občasni*	zelo redki	neznana pogostnost
	pemfigoid	občasni*	-	-
	poslabšanje psoriaze	redki	-	-
	multiformni eritem	zelo redki	zelo redki	-
	Stevens-Johnsonov sindrom	-	zelo redki	zelo redki
	eksfoliativni dermatitis	-	zelo redki	-
	toksična epidermalna nekroliza	-	neznana pogostnost	zelo redki
	Quinckejev edem	-	zelo redki	-
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišični spazmi	pogosti	pogosti	neznana pogostnost
	otekanje sklepov (otekanje gležnjev)	-	pogosti	-
	artralgija	občasni*	občasni	-
	mišična šibkost	-	-	neznana pogostnost
	mialgija	občasni*	občasni	neznana pogostnost
	rabdomializa	-	-	neznana pogostnost
	bolečina v hrbtu	-	občasni	-
	možno poslabšanje obstoječega sistemskega eritematoznega lupusa	-	-	neznana pogostnost
Bolezni sečil	motnje uriniranja	-	občasni	-
	nokturija	-	občasni	-
	polakiurija	-	občasni	-
	anurija/oligurija	redki*	-	-
	akutna ledvična odpoved	redki	-	-
	ledvična odpoved	občasni	-	zelo redki
	erektilna disfunkcija	občasni	občasni	občasni

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Motnje reprodukcije in dojk	ginekomastija	-	občasni	-
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija	pogosti	pogosti	-
	utrujenost	-	pogosti	redki
	edem	-	zelo pogosti	-
	periferni edem	občasni*	-	-
	bolečina v prsih	občasni*	občasni	-
	bolečina	-	občasni	-
	splošno slabo počutje	občasni*	občasni	-
	zvišana telesna temperatura	občasni*	-	-
Preiskave	povečana telesna masa	-	občasni	-
	zmanjšana telesna masa	-	občasni	-
	povečane vrednosti sečnine v krvi	občasni*	-	-
	povečane vrednosti kreatinina v krvi	občasni*	-	-
	povečane vrednosti bilirubina v krvi	redki	-	-
	povečane vrednosti jetrnih encimov	redki	zelo redki	neznana pogostnost
	znižanje hemoglobina in znižanje hematokrita (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	-	-
	podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu (glejte poglavji 4.4 in 4.5)	-	-	neznana pogostnost
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	padeč	občasni*	-	-

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

Opis izbranih neželenih učinkov:

Med kliničnimi študijami II. in III. faze, ki so primerjale indapamid 1,5 mg in 2,5 mg, je analiza kalija v plazmi pokazala od odmerka odvisen učinek indapamida:

- indapamid 1,5 mg: kalij v plazmi < 3,4 mmol/l so opazili pri 10 % bolnikov in < 3,2 mmol/l pri 4 % bolnikov po 4 do 6 tednih zdravljenja. Po 12 tednih zdravljenja je bilo povprečno znižanje vrednosti kalija v plazmi 0,23 mmol/l.
- indapamid 2,5 mg: kalij v plazmi < 3,4 mmol/l so opazili pri 25 % bolnikov in < 3,2 mmol/l pri 10 % bolnikov po 4 do 6 tednih zdravljenja. Po 12 tednih zdravljenja je bilo povprečno znižanje vrednosti kalija v plazmi 0,41 mmol/l.

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

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

S prevelikim odmerjanjem zdravila Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka ni izkušenj.

Perindopril

Na voljo je malo podatkov o prevelikem odmerjanju pri ljudeh.

Simptomi

Simptomi, povezani s prevelikim odmerjanjem zaviralcev ACE, lahko vključujejo hipotenzijo, cirkulatorni šok, motnje elektrolitskega ravnovesja, ledvično odpoved, hiperventilacijo, tahikardijo, palpitacije, bradikardijo, omotico, tesnobo in kašelj.

Zdravljenje

Priporočeno zdravljenje prevelikega odmerjanja je intravenska infuzija fiziološke raztopine. Če se pojavi hipotenzija, morate bolnika namestiti v ležeč položaj z dvignjenimi nogami. Če je na voljo, lahko razmislite o zdravljenju z infuzijo angiotenzina II in/ali intravenskih kateholaminov. Perindopril lahko odstranite iz sistemskega krvnega obtoka s hemodializo (glejte poglavje 4.4). Zdravljenje s spodbujevalcem srčnega ritma je indicirano pri bradikardiji, ki se ne odziva na drugo zdravljenje. Nenehno morate spremljati vitalne znake, serumske vrednosti elektrolitov in koncentracijo kreatinina.

Amlodipin

Izkušnje z namernim prevelikim odmerjanjem pri ljudeh so omejene.

Simptomi

Razpoložljivi podatki kažejo, da lahko preveliko odmerjanje povzroči obsežno periferno vazodilatacijo in morda refleksno tahikardijo. Poročali so o izraziti in potencialno dolgotrajni sistemski hipotenziji, ki lahko privede do šoka s smrtnim izidom.

Po prevelikem odmerjanju amlodipina so redko poročali o nekardiogenem pljučnem edemu, ki se lahko pojavi kasneje (24 do 48 ur po zaužitju) in zahteva ventilacijsko podporo. Zgodnji ukrepi oživljanja (vključno s preobremenitvijo s tekočino) za vzdrževanje perfuzije in minutnega volumna srca so lahko sprožilni dejavniki.

Zdravljenje

Klinično pomembna hipotenzija zaradi prevelikega odmerjanja amlodipina zahteva aktivno podporo kardiovaskularnega sistema, vključno s pogostim spremljanjem delovanja srca in dihal, dviganjem okončin ter spremljanjem volumna tekočine v obtoku in količine izločenega urina.

Pri ponovnem vzpostavljanju žilnega tonusa in krvnega tlaka lahko pomaga vazokonstriktor, če za njegovo uporabo ni kontraindikacij. Za odpravljanje učinkov blokade kalcijevih kanalčkov je lahko koristen intravenski kalcijev glukonat.

V nekaterih primerih je lahko učinkovito izpiranje želodca. Pri zdravih prostovoljcih je uporaba aktivnega oglja v časovnem obdobju 2 ur po zaužitju 10 mg amlodipina bistveno zmanjšala stopnjo njegove absorpcije.

Ker se amlodipin v veliki meri veže na beljakovine, dializa verjetno ni koristna.

Indapamid

Simptomi

PI_Text094445_3	- Updated:	Page 20 of 29
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Indapamid ni toksičen pri odmerkih do 40 mg, kar je približno 16-kraten terapevtski odmerek. Znaki akutne zastrupitve so predvsem motnje ravnovesja vode in elektrolitov (hiponatriemija, hipokaliemija). Klinično so to lahko slabost, bruhanje, hipotenzija, krči, vrtoglavica, dremavost, zmedenost, poliurija ali oligurija, lahko tudi vse do anurije (zaradi hipovolemije).

Zdravljenje

Med začetne ukrepe sodi hitra eliminacija zaužite/zaužitih snovi z izpiranjem želodca in/ali dajanjem aktivnega oglja, čemur naj sledi ponovna vzpostavitev normalnega ravnovesja tekočin in elektrolitov v specializiranem centru.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, zaviralci angiotenzinske konvertaze, druge kombinacije, oznaka ATC: C09BX01.

Zdravilo Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka je kombinacija treh antihipertenzivnih učinkovin s komplementarnim mehanizmom delovanja za nadzor krvnega tlaka pri bolnikih s hipertenzijo. Argininijev perindoprilat je zaviralec angiotenzinske konvertaze, amlodipin je zaviralec dotoka kalcijevih ionov iz skupine dihidropiridinov in indapamid je klorosulfamoilni diuretik. Farmakološke lastnosti zdravila Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka izhajajo iz vsake posamezne učinkovine. Kombinacija teh učinkovin ima aditiven antihipertenziven učinek.

Mehanizem delovanja

Perindopril

Perindopril je zaviralec encima, ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II (encim angiotenzinska konvertaza – ACE). Angiotenzinska konvertaza ali kinaza je eksopeptidaza, ki omogoča pretvorbo angiotenzina I v vazokonstriktor angiotenzin II, pa tudi razgradnjo vazodilatatorja bradikina v neaktiven heptapeptid. Zaviranje angiotenzinske konvertaze povzroči zmanjšanje ravni angiotenzina II v plazmi, s čimer poveča aktivnost renina v plazmi (z zaviranjem negativnega povratnega učinka sproščanja renina) in zmanjšuje izločanje aldosterona. Ker ACE inaktivira bradikinin, njeno zaviranje privede tudi do povečane aktivnosti kalikreinsko-kininskega sistema v krvnem obtoku in lokalno (in s tem tudi do aktivacije prostaglandinskega sistema). Možno je, da ta mehanizem prispeva k antihipertenzivnemu učinku zaviralcev ACE in da je delno odgovoren za nekatere njihove neželene učinke (npr. kašelj).

Perindopril deluje prek svojega aktivnega presnovka, perindoprilata. Drugi presnovki perindopрила ne zavirajo aktivnosti ACE *in vitro*.

Amlodipin

Amlodipin je zaviralec dotoka kalcijevih ionov iz skupine dihidropiridinov (počasi delujoči zaviralec kanalov oziroma antagonist kalcijevih ionov) in zavira transmembranski dotok kalcijevih ionov v srčno mišico in žilno gladko mišičje.

Indapamid

Indapamid je netiazidni sulfonamidni derivat z indolovim obročem, ki spada v družino diuretikov. Odmerek indapamida 2,5 mg na dan ima pri osebah s hipertenzijo podaljšano antihipertenzivno delovanje.

Farmakodinamični učinki

Perindopril

PI Text094445 3	- Updated:	Page 21 of 29
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Perindopril deluje na vse stopnje 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 traja najmanj 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 zmanjša hipertrofijo levega prekata.

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

Kombinacija zaviralca angiotenzinske konvertaze in tiazidnega diuretika zmanjša tveganje za hipokaliemijo, ki je povezano z diuretikom v monoterapiji.

Amlodipin

Mehanizem antihipertenzivnega delovanja amlodipina temelji na neposrednem relaksacijskem vplivu na žilno gladko mišičje. Natančnega mehanizma delovanja, s katerim amlodipin olajša angino pectoris, še niso podrobno opredelili, vendar zmanjša skupno ishemično breme z naslednjima učinkoma:

Amlodipin širi periferne arteriole in s tem zmanjša skupni periferni upor (poobremenitev), ki ga mora pri svojem delovanju premagovati srce. Srčni utrip ostaja stabilen, zato taka razbremenitev srca zmanjša porabo energije in potrebe po kisiku v miokardu.

Mehanizem delovanja amlodipina obsega verjetno tudi razširitev glavnih koronarnih arterij in koronarnih arteriol, tako v normalnih kot v ishemičnih področjih. Ta razširitev poveča dostavo kisika v miokard pri bolnikih s spazmom koronarne arterije (Prinzmetalova oziroma variantna angina pectoris).

Pri bolnikih s hipertenzijo enkrat dnevno odmerjanje omogoča klinično pomembno znižanje krvnega tlaka v 24-urnem intervalu tako v ležečem kot v stoječem položaju. Zaradi počasnega začetka delovanja akutna hipotenzija ni značilna pri uporabi amlodipina.

Zdravljenja z amlodipinom niso povezovali z nobenim neželenim presnovnim učinkom ali s spremembo plazemskih lipidov, zato je primeren za uporabo pri bolnikih z astmo, sladkorno boleznijo in protinom.

Indapamid

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 zmanjša hipertrofijo levega prekata.

Ko je odmerek tiazidnega ali sorodnega diuretika presežen, antihipertenzivni učinek doseže plato, neželeni učinki pa se povečujejo. 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.

Klinična učinkovitost in varnost

Perindopril/amlodipin

Preskušanje ASCOT-BPLA je bilo zasnovano za primerjavo 2 strategij antihipertenzivnega zdravljenja (amlodipin ± perindopril v primerjavi z atenololom ± bendroflumetiazidom) pri

PI Text094445 3	- Updated:	Page 22 of 29
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

preprečevanju dogodkov koronarne srčne bolezni pri 19 257 hipertenzivnih bolnikih, ki v anamnezi niso imeli koronarne srčne bolezni in so imeli vsaj 3 druge dejavnike tveganja za srčno-žilne bolezni. Primarni opazovani dogodek je bil sestavljen iz miokardnega infarkta brez smrtnega izida in koronarne srčne bolezni s smrtnim izidom. Študijo so predčasno prekinili zaradi pomembnega zmanjšanja umrljivosti v skupini z amlodipinom v primerjavi s skupino z atenololom. Znižanje brahialnega krvnega tlaka je bilo pri režimu z amlodipinom ± perindoprilom učinkovitejše kot pri režimu z atenololom; med preskušanjem je bila povprečna razlika v sistoličnem krvnem tlaku 2,7 mmHg ($p < 0,0001$) v diastoličnem krvnem tlaku pa 1,9 mmHg ($p < 0,0001$). V primerjavi z režimom z atenololom je režim z amlodipinom ± perindoprilom zmanjšal tveganje za miokardni infarkt (MI) brez smrtnega izida + koronarno srčno bolezen s smrtnim izidom za 10 % oz. za 13 % ($p = 0,04$), če se upošteva tudi tihi MI; koronarne dogodke za 13 % ($p = 0,007$); srčno-žilne dogodke in posege za 16 % 23 ($p < 0,0001$); umrljivost zaradi vseh vzrokov za 11 % ($p = 0,02$); srčno-žilno umrljivost za 24 % ($p = 0,001$); možgansko kap s smrtnim izidom ali brez smrtnega izida za 23 % ($p = 0,0003$); razvoj sladkorne bolezni za 30 % ($p < 0,0001$); razvoj ledvične okvare za 15 % ($p = 0,02$); srčno popuščanje s smrtnim izidom ali brez smrtnega izida za 16 % (NS).

V 6-mesečni multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, primerjalni študiji je 1774 bolnikov z blago do zmerno hipertenzijo prejelo bodisi kombinacijo perindopril/amlodipin v odmerku 3,5 mg/2,5 mg, ki so ga povečevali do odmerka 7 mg/5 mg in 14 mg/10 mg ter nato do odmerka 14 mg/10 mg v kombinaciji z indapamidom v odmerku 1,5 mg, bodisi valsartan in amlodipin (valsartan v odmerku 80 mg so povečevali do odmerka 160 mg in do kombinacije valsartan/amlodipin v odmerku 160 mg/5 mg, nato pa še do odmerka 160 mg/10 mg).

Po 3 mesecih spremljanja je strategija perindopril/amlodipin pokazala klinično in statistično pomembno povprečno znižanje SKT/DKT (25,9/16,9 mm Hg) v primerjavi s strategijo valsartan/amlodipin (23,6/15,5 mm Hg) ($p < 0,001$ za vse primerjave).

Krvni tlak je bil uravnan pri 56,4 % bolnikov, ki so jemali kombinacijo perindopril/amlodipin, v primerjavi z 49,0 % bolnikov, ki so jemali kombinacijo valsartan/amlodipin ($p = 0,002$). Delež bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje, pa je bil 87,4 % pri bolnikih, ki so jemali kombinacijo perindopril/amlodipin, v primerjavi z 81,6 % pri bolnikih, ki so jemali kombinacijo valsartan/amlodipin ($p < 0,001$).

Večjo učinkovitost strategije perindopril/amlodipin pri zniževanju krvnega tlaka in deležu bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje, v primerjavi s strategijo valsartan/amlodipin, so opazili od 1. meseca zdravljenja, učinkovitost pa se je ohranjala pri vsakem obisku do 6 mesecev.

Te rezultate so potrdili s 24-urnim avtomatskim ambulantnim merjenjem krvnega tlaka, ki so ga opravili pri podskupini 1.029 bolnikov. Po 3 in 6 mesecih zdravljenja je bilo povprečno 24-urno znižanje SKT in DKT večje pri bolnikih, ki so jemali kombinacijo perindopril/amlodipin (15,5/9,4 mm Hg oz. 17/10,4 mm Hg) v primerjavi z bolniki, ki so jemali kombinacijo valsartan/amlodipin (12,7/8,0 mm Hg oz. 14,7/9,2 mm Hg) ($p \leq 0,001$).

V 8-mesečnem odprtem spremljanju, ki je vključevalo 1554 bolnikov, je bil varnostni profil kombinacije perindopril/amlodipin skladen z varnostnima profiloma perindoprila in amlodipina.

V 9-mesečni multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, primerjalni študiji je 3270 bolnikov z blago do hudo hipertenzijo prejelo bodisi kombinacijo perindopril/amlodipin v odmerku 3,5 mg/2,5 mg, ki so ga povečevali do odmerka 7 mg/5 mg, 14 mg/5 mg in nato 14 mg/10 mg, bodisi irbesartan in hidroklorotiazid (irbesartan v odmerku 150 mg, nato kombinacijo irbesartan/hidroklorotiazid v odmerkih 150 mg/12,5 mg, 300 mg/12,5 mg in 300 mg/25 mg).

Delež bolnikov z uravnanim krvnim tlakom se je statistično značilno povečeval z vsakim od odmerkov kombinacije perindopril/amlodipin v posameznem obdobju ocenjevanja ($p < 0,001$ do 3. meseca in $p \leq 0,003$ do 6. meseca).

Po 6-mesečnem zdravljenju je bilo povprečno znižanje krvnega tlaka v skupini, ki je prejela kombinacijo perindopril/amlodipin (22,0/10,1 mm Hg), podobno kot v skupini, ki je prejela kombinacijo irbesartan/hidroklorotiazid (22,5/9,6 mm Hg), za SKT ($p = 0,116$) in DKT ($p = 0,050$).

Najpogostejši neželeni učinki v kliničnih preskušanjih so bili omotica, kašelj in edem.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Neželeni učinki, ki so jih bolniki navajali v kliničnih preskušanjih, so bili skladni z neželenimi učinki, ki so bili predvideni v varnostnem profilu učinkovin perindopрила in amlodipina.

Perindopril/indapamid

V multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, primerjalni študiji PICXEL so z ehokardiografijo ocenjevali učinek kombinacije perindopril/indapamid 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 (LVMI – left ventricular mass index) $> 120 \text{ g/m}^2$ pri moških in $> 100 \text{ g/m}^2$ pri ženskah) naključno razporedili v skupini, kjer so jemali kombinacijo 2 mg terc-butilaminijevega perindoprilata (ustreza 2,5 mg argininijevega perindoprilata)/0,625 mg indapamida ali 10 mg enalapila enkrat na dan med enoletnim zdravljenjem. Odmerek so prilagajali glede na urejenost krvnega tlaka do največ 8 mg terc-butilaminijevega perindoprilata (ustreza 10 mg argininijevega perindoprilata) in 2,5 mg indapamida ali 40 mg enalapila enkrat na dan. Samo 34 % bolnikov je vso študijo ostalo na zdravljenju z odmerkom 2 mg terc-butilaminijevega perindoprilata (ustreza 2,5 mg argininijevega perindoprilata)/0,625 mg indapamida (medtem ko je 10 mg enalapila do konca jemalo 20 % bolnikov).

Na koncu zdravljenja se je indeks mase levega prekata v celotni populaciji naključno razporejenih bolnikov signifikantno bolj zmanjšal v skupini, ki je prejela perindopril/indapamid ($-10,1 \text{ g/m}^2$), v primerjavi s skupino, ki je prejela enalapril ($-1,1 \text{ g/m}^2$). Razlika v spremembi indeksa mase levega prekata med skupinama je znašala $-8,3$ (95 % interval zaupanja $[-11,5 \text{ do } -5]$; $P < 0,0001$).

Boljši učinek na indeks mase levega prekata so dosegli z večjimi odmerki kombinacije perindopril/indapamid kot z registriranimi odmerki perindopril/indapamid 2,5 mg/0,625 mg in perindopril/indapamid 5 mg/1,25 mg.

Ocenjena srednja razlika v krvnem tlaku med skupinama pri naključno razporejeni populaciji je znašala $-5,8 \text{ mm Hg}$ (95 % interval zaupanja $[-7,9 \text{ do } -3,7]$; $p < 0,0001$) za sistolični in $-2,3 \text{ mm Hg}$ (95 % interval zaupanja $[-3,6 \text{ do } -0,9]$; $p = 0,0004$) za diastolični krvni tlak v korist skupine, ki je prejela kombinacijo perindopril/indapamid.

Študija ADVANCE je bila multicentrično, mednarodno, randomizirano, 2x2 faktorsko načrtovano preskušanje, katerega cilj je bil določiti koristi zniževanja krvnega tlaka s fiksno kombinacijo perindopril/indapamid v primerjavi s placebom poleg standardnega zdravljenja (dvojno-slepa primerjava) in intenzivnega nadzora glukoze z gliklazidom MR (ciljna vrednost HbA1c 6,5 % ali manj) v primerjavi s standardnim nadzorom glukoze (načrt raziskave PROBE [Prospective Randomised Open study with Blinded Evaluation]) na glavne makro- in mikrožilne dogodke pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2.

Primarni opazovani dogodek je bil povezan z večjimi makrožilnimi (srčno-žilna smrt, neusodni miokardni infarkt, neusodna možganska kap) in mikrožilnimi (novonastala nefropatija in njeno poslabšanje in očesna bolezen) dogodki.

V raziskavo je bilo vključenih skupno 11 140 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 (povprečne vrednosti: starost 66 let, ITM 28 kg/m^2 , trajanje sladkorne bolezni 8 let, HbA1c 7,5 % in SKT/DKT $145/81 \text{ mm Hg}$). 83 % teh bolnikov je imelo hipertenzijo, 32 % oz. 10 % je imelo anamnezo makro-oz. mikrožilne bolezni, 27 % bolnikov je imelo mikroalbuminurijo. Sočasno zdravljenje je vključevalo zdravila za zniževanje KT (75 %), zdravila za zniževanje lipidov (35 %, v glavnem statine 28 %), acetilsalicilno kislino ali druga antitrombotična zdravila (47 %).

Bolniki so bili po 6-tedenskem obdobju uvajanja odprte terapije s kombinacijo perindopril/indapamid in običajnega zdravila za zniževanje glukoze naključno razporejeni v skupino, ki je prejela placebo ($n = 5571$), ali skupino, ki je prejela kombinacijo perindopril/indapamid ($n = 5569$).

Po spremljanju, ki je v povprečju trajalo 4,3 leta, je bil rezultat zdravljenja s kombinacijo perindopril/indapamid signifikantno zmanjšanje relativnega tveganja za primarni opazovani dogodek za 9 % (95 % IZ $[0,828; 0,996]$, $p = 0,041$). Ta korist je bila posledica signifikantnega zmanjšanja relativnega tveganja za celokupno umrljivost za 14 % (95 % IZ $[0,75; 0,98]$, $p = 0,025$), zmanjšanja srčno-žilnih smrti za 18 % (95 % IZ $[0,68; 0,98]$, $p = 0,027$) in zmanjšanja skupnih ledvičnih dogodkov

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

za 21 % (95 % IZ [0,74;0,86], $p < 0,001$) pri skupini, ki je prejela kombinacijo perindopril/indapamid v primerjavi s placebom.

V preiskovani podskupini bolnikov z arterijsko hipertenzijo so opazili zmanjšanje relativnega tveganja za 9 % za sestavljene večje makro- in mikrožilne dogodke v skupini, ki je prejela kombinacijo perindopril/indapamid v primerjavi s placebom (95 % IZ [0,82;1,00], $p = 0,052$).

Opazili so tudi signifikantno zmanjšanje relativnega tveganja za celokupno umrljivost za 16 % (95 % IZ [0,73;0,97], $p = 0,019$), srčno-žilnih smrti za 20 % (95 % IZ [0,66;0,97], $p = 0,023$) in zmanjšanje skupnih ledvičnih dogodkov za 20 % (95 % IZ [0,73;0,87], $p < 0,001$) v skupini, ki je prejela kombinacijo perindopril/indapamid v primerjavi s placebom.

Koristni učinki zniževanja KT niso bili odvisni od koristnih učinkov, ki so jih opazili med intenzivnim nadzorom glukoze.

Amlodipin

Cilj randomizirane, dvojno slepe študije o obolevnosti in umrljivosti, imenovane ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), je bil primerjati novejša zdravila: amlodipin 2,5–10 mg/dan (zaviralec kalcijevih kanalčkov) ali lizinopril 10–40 mg/dan (zaviralec ACE) kot zdravila izbora v primerjavi s tiazidnim diuretikom klortalidonom 12,5–25 mg/dan pri bolnikih z blago do zmerno hipertenzijo.

Skupno 33.357 bolnikov s hipertenzijo, starih 55 let ali več, so naključno razporedili v skupine in jih v povprečju spremljali 4,9 let. Bolniki so imeli najmanj en dodaten dejavnik tveganja za koronarno srčno bolezen vključno s predhodnim miokardnim infarktom, možgansko kapjo (> 6 mesecev pred vključitvijo) ali drugo aterosklerotično srčno-žilno boleznijo v anamnezi (skupno 51,5 %), sladkorno boleznijo tipa 2 (36,1 %), holesterolom HDL < 35 mg/dl (11,6 %), hipertrofijo levega prekata, ugotovljeno z elektrokardiogramom ali ehokardiografijo (20,9 %) oziroma so bili v času raziskave kadilci (21,9 %).

Primarni opazovani dogodek je bil sestavljen iz koronarne srčne bolezni (CHD – coronary heart disease) s smrtnim izidom in miokardnega infarkta brez smrtnega izida. Med zdravljenjem z amlodipinom in zdravljenjem s klortalidonom ni bilo signifikantne razlike v primarnem opazovanem dogodku: relativno tveganje 0,98 (95 % interval zaupanja [0,90–1,07], $p = 0,65$). Med sekundarnimi opazovanimi dogodki je bila pojavnost srčnega popuščanja (element sestavljenega kombiniranega srčno-žilnega opazovanega dogodka) pomembno višja v skupini z amlodipinom kot v skupini s klortalidonom (10,2 % v primerjavi s 7,7 %, relativno tveganje 1,38 (95 % interval zaupanja [1,25–1,52], $p < 0,001$)). Ni pa bilo signifikantne razlike v umrljivosti iz vseh vzrokov med zdravljenjem z amlodipinom in zdravljenjem s klortalidonom: relativno tveganje 0,96 (95 % interval zaupanja [0,89–1,02], $p = 0,20$).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

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

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

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opazili 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

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

bolezni 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 pomembni resni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

Pediatrična populacija

Podatkov o zdravlju Argininijev perindoprilat/indapamid/amlodipin Krka pri otrocih ni na voljo. Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje kombinacijo argininijev perindoprilat/amlodipin/indapamid, za vse podskupine pediatrične populacije za hipertenzijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Sočasna uporaba kombinacije perindopril/amlodipin ter indapamida ne spremeni njihovih farmakokinetičnih lastnosti v primerjavi z njihovo posamično uporabo.

Perindopril

Absorpcija

Po peroralnem jemanju se perindopril hitro absorbira in doseže največjo koncentracijo v 1 uri.

Razpolovni čas perindopрила v plazmi znaša 1 uro.

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

Ker uživanje hrane zmanjšuje pretvorbo v perindoprilat in zato tudi biološko uporabnost, morajo bolniki argininijev perindoprilat jemati peroralno v enem odmerku na dan, zjutraj pred obrokom. Dokazano je bilo linearno razmerje med odmerkom perindopрила in izpostavljenostjo v plazmi.

Porazdelitev

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

Izločanje

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

Amlodipin

Absorpcija, porazdelitev, vezava na plazemske beljakovine

Po peroralnem vnosu terapevtskega odmerka se amlodipin dobro absorbira, največjo koncentracijo v krvi pa doseže 6–12 ur po zaužitju odmerka. Ocenjujejo, da je absolutna biološka uporabnost amlodipina od 64 % do 80 %. Volumen porazdelitve je približno 21 l/kg. Študije *in vitro* so pokazale, da se približno 97,5 % amlodipina v obtoku veže na proteine v plazmi.

Vnos hrane na biološko uporabnost amlodipina ne vpliva.

Biotransformacija, izločanje

Končni plazemski razpolovni čas izločanja je okrog 35–50 ur, kar se ujema z odmerjanjem enkrat na dan. Amlodipin se v jetrih v velikem obsegu presnovi v neaktivne presnovke, pri čemer se v urinu izloči 10 % starševske spojine in 60 % presnovkov.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Indapamid

Absorpcija

Indapamid se po peroralni uporabi hitro in v celoti absorbira. Največjo koncentracijo v krvi doseže po 1 uri do 2 urah.

Porazdelitev

Indapamid je koncentriran v eritrocitih in je v 79 % vezan na plazemske beljakovine in eritrocite. Zaradi visoke topnosti v lipidih se absorbira v žilno steno gladkih mišic žil.

Biotransformacija, izločanje

70 % enkratnega peroralnega odmerka se izloči preko ledvic in 23 % skozi prebavila. Indapamid se v 48 urah po odmerjanju v veliki meri presnovi, pri čemer 7 % nespremenjenega zdravila najdemo v urinu. Razpolovni čas izločanja (faza beta) indapamida je približno 15 do 18 ur.

Posebne populacije

Pediatrična populacija (mlajši od 18 let)

Pri pediatrični populaciji farmakokinetičnih podatkov ni na voljo.

Starejši bolniki

Čas za doseganje vrha plazemske koncentracije amlodipina je pri mlajših in starejših osebah podoben. Očistek amlodipina je pri starejših bolnikih pogosto zmanjšan, kar posledično pomeni povečanje AUC in podaljšanje razpolovnega časa izločanja.

Ob uvedbi zdravljenja pri starejših morate biti previdni in upoštevati delovanje ledvic.

Izločanje perindoprilata iz telesa je počasnejše pri starejših bolnikih. Spremljati je treba delovanje ledvic. Del običajne medicinske prakse je spremljanje vrednosti kreatinina in kalija (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Okvara jeter

Pri bolnikih z boleznijo jeter je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Klinični podatki o uporabi amlodipina pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter so zelo omejeni.

Očistek amlodipina je pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter zmanjšan, kar se odraža v daljšem razpolovnem času in povečanju AUC za približno 40–60 %.

Kinetika perindoprilata 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).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Perindopril

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

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

Toksikološke študije razmnoževanja pri podganah, miših, kuncih in opicah niso pokazale nikakršnih znakov embriotoksičnosti ali teratogenosti. Vendar so za razred zaviralcev ACE dokazali, da povzročajo neželene učinke na poznejši razvoj ploda, ki so privedli do njegovega odmrtja ali prirojenih napak pri glodalcih in kuncih: opazili so poškodbe ledvic ter povečan obporodni in poporodni pogin. V dolgotrajnih študijah pri podganah in miših niso opazili nikakršne kancerogenosti. Plodnost ni bila okvarjena niti pri samcih niti pri samicah.

Amlodipin

PI_Text094445_3	- Updated:	Page 27 of 29
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na podganah in miših so pokazale kasnejši datum kotitve, podaljšano trajanje kotitve in zmanjšan delež preživetja mladičev pri odmerkih, ki so bili približno 50-krat večji od maksimalnega priporočenega odmerka pri človeku, izraženega v mg/kg.

Okvara plodnosti

Pri podganah, ki so jim dajali amlodipin (samcem 64 dni, samicam pa 14 dni pred parjenjem) v odmerkih do 10 mg/kg/dan (8-kratnik* maksimalnega priporočenega odmerka 10 mg pri človeku, izraženega v mg/m²) amlodipin ni vplival na plodnost. V drugi študiji, v kateri so podganjim samcem 30 dni dajali amlodipinjev besilat v odmerkih, ki so bili podobni odmerkom pri ljudeh, preračunano na telesno maso (mg/kg), so opazili znižane vrednosti folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter zmanjšanje gostote sperme in števila zrelih spermatid ter Sertolijevih celic.

Kancerogenost, mutagenost

Pri podganah in miših, ki so 2 leti s hrano dobivale amlodipin v koncentracijah, preračunanih tako, da so zagotavljale dnevne odmerke v višini 0,5, 1,25 in 2,5 mg/kg/dan, niso našli nobenega dokaza za kancerogenost. Največji odmerek (pri miših je ta v mg/m² izražen odmerek podoben maksimalnemu priporočenemu kliničnemu odmerku 10 mg, pri podganah pa predstavlja dvakratnik* tega odmerka) je bil pri miših, vendar ne pri podganah, blizu maksimalnega odmerka, ki so ga še prenašale. Študije mutagenosti niso pokazale nobenih z zdravilom povezanih učinkov niti na ravni genov niti na ravni kromosomov.

*Na osnovi telesne mase bolnika 50 kg.

Indapamid

Največji odmerki, ki so jih peroralno dajali različnim živalskim vrstam (40- do 8000-kratni terapevtski odmerek) so pokazali poslabšanje diuretičnih lastnosti indapamida. Poglavitni simptomi zastrupitve v študijah akutne toksičnosti indapamida, ki so ga dajali intravensko ali intraperitonealno, so bili povezani s farmakološkim delovanjem indapamida, se pravi bradipneja in periferna vazodilatacija. Študije o vplivu na sposobnost razmnoževanja niso pokazale embriotoksičnih in teratogenih učinkov. Do okvare plodnosti ni prišlo niti pri podganjih samcih niti pri podganjih samicah. Rezultati testov o mutagenih in kancerogenih lastnostih indapamida so bili negativni.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

kalcijev klorid heksahidrat
mikrokristalna celuloza
predgelirani koruzni škrob
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
natrijev hidrogenkarbonat
hidratirani koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti oPA/Al/PVC//Al vsebujejo 10, 30, 60, 90, 100 ali 120 tablet, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/25/03211/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13. 6. 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18. 7. 2025