POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Paraterax 8 mg/2,5 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 6,676 mg perindoprila, kar ustreza 8 mg terc-butilaminijevega perindoprilata, in 2,5 mg indapamida.

Pomožna snov: laktoza monohidrat
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta.
Bela, okrogla tableta.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Paraterax je indicirano kot nadomestno zdravljenje za bolnike z esencialno hipertenzijo, ki že imajo urejen krvni tlak s sočasnim jemanjem perindoprila in indapamida z isto kombinacijo jakosti.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Peroralna uporaba.
Ena Paraterax tableta na dan v enem odmerku, najbolje zjutraj in pred obrokom.

Starejši bolniki (glejte poglavje 4.4)
Pri starejših bolnikih morate vrednosti kreatinina v plazmi prilagoditi glede na starost, telesno maso in spol. Starejše bolnike lahko zdravite, če imajo normalno delovanje ledvic in glede na odziv krvnega tlaka.

Bolniki z ledvično okvaro (glejte poglavje 4.4)
Pri hudi in zmerni ledvični okvari (očistek kreatinina pod 60 ml/min) je zdravljenje kontraindicirano. 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.

Otroci in mladostniki
Zdravila Paraterax pri otrocih in mladostnikih ne smete uporabljati, ker učinkovitosti in prenašanja perindoprila v monoterapiji ali kombinaciji pri njih niso ugotavljali.

4.3 Kontraindikacije

Povezane s perindoprilom
- preobčutljivost za perindopril ali katerikoli drug zaviralec ACE
- angioedem (Quinckejev edem) v anamnezi v povezavi s predhodnim zdravljenjem 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 katerikoli drug sulfonamid
- jetrna encefalopatija
- huda okvara jeter
- 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 Paraterax
- preobčutljivost za katerokoli pomožno snov
- huda in zmerna okvara ledvic (očistek kreatinina pod 60 ml/min).

Ker ni dovolj terapevtskih izkušenj, zdravila Paraterax ne smete uporabljati pri:
- bolnikih na dializi,
- bolnikih z nezdravljenim dekompenziranim srčnim popuščanjem.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebna opozorila

Skupna za perindopril in indapamid

Litij
Sočasne uporabe litija s kombinacijo perindoprila in indapamida običajno ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

Povezana 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, če jemljejo alopurinol ali prokainamid, ali imajo kombinacijo naštetih oteževalnih dejavnikov, zlasti ob že obstoječem okvarjenem delovanju ledvic. Pri nekaterih od njih so se pojavile hude 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 povišani telesni temperaturi).

Preobčutljivost in angioedem
Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, vključno s perindoprilom, so v redkih primerih poročali o angioedemu obraza, okončin, ustnic, jezika, glotisa in/ali grla. Pojavi se lahko kadarkoli med zdravljenjem. V tem primeru 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 lajšanju 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 do 0,5 ml), ohranjanje odprtih dihalnih poti ali oboje.

Pri bolnikih črne rase, ki so jemali zaviralce ACE, so v primerjavi z drugimi bolniki opažali večjo pojavnost angioedema.

Pri bolnikih z angiodemom v anamnezi, ki ni bil povezan z zaviralci ACE, je tveganje za njegov nastanek ob jemanju zaviralca ACE večje (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, so v redkih primerih opažali angioedem črevesa. Bolniki so tožili o trebušnih bolečinah (s slabostjo ali bruhanjem ali brez njiju), nekateri predhodno niso imeli angioedema obraza in so imeli 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.

Anafilaktoidne reakcije med desenzibilizacijo
Poročali so, da je nekaj posameznih bolnikov doživelo dolgotrajne, smrtno nevarne anafilaktoidne reakcije, ko so prejemali zaviralce ACE med desenzibilizacijskim zdravljenjem s strupi kožokrilcev (čebel, os). Pri uporabi zaviralcev ACE 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 ACE najmanj 24 ur pred zdravljenjem pri bolnikih, ki potrebujejo tako zaviralce ACE kot tudi desenzibilizacijo.

Anafilaktoidne reakcije med aferezo lipoproteinov majhne gostote
Bolniki, ki so jemali zaviralce ACE med aferezo lipoproteinov majhne gostote z dekstran sulfatom, so v redkih primerih doživeli smrtno nevarne anafilaktoidne reakcije. Tovrstnim reakcijam so se izognili z začasno 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 zadržujejo kalij, kalijeve soli
Kombinacije perindoprila in diuretikov, ki zadržujejo kalij, ali kalijevih soli običajno ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

Nosečnost in dojenje
Nosečnost: 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 perindoprila med dojenjem ni priporočljiva.

Povezana z indapamidom

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter 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 bolnik doživi fotosenzitivno reakcijo, je priporočljivo, da prekinete zdravljenje. Če menite, da bi bilo potrebno ponovno uvesti diuretik, je priporočljivo, da si bolnik izpostavljene predele kože zaščiti pred soncem ali umetnimi UV-A žarki.

Previdnostni ukrepi

Skupni za perindopril in indapamid

Okvara ledvic

Pri bolnikih s hudo in zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina < 60 ml/min) je zdravljenje kontraindicirano.
Pri nekaterih bolnikih s hipertenzijo brez predhodne zaznavne okvare ledvic, pri katerih ledvične krvne preiskave pokažejo funkcijsko ledvično insuficienco, 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 odpovedi ledvic so poročali predvsem pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem ali primarnim popuščanjem ledvic, vključno z zožitvijo ledvične arterije.
Zdravila ne priporočamo v primeru obojestranske zožitve ledvične arterije ali ene same delujoče ledvice.

Hipotenzija ter izguba vode in elektrolitov
Ob že obstoječem pomanjkanju natrija (zlasti pri bolnikih z zožitvijo ledvične arterije) obstaja tveganje za nenadno hipotenzijo. Zato morate bolnike sistematično preiskovati, da ugotovite klinične znake izgube vode in elektrolitov, ki se lahko pojavijo 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 perindoprila in indapamida ne prepreči pojava hipokaliemije, zlasti ne pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali popuščanjem ledvic. Kot ob jemanju vsakega antihipertenziva, ki vsebuje diuretik, morate redno meriti vrednosti kalija v plazmi.

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

Povezani s perindoprilom

Kašelj
Pri jemanju zaviralcev ACE poročajo o suhem kašlju. Značilno je, da je trdovraten in preneha po ukinitvi zdravljenja. Če opazite ta simptom, upoštevajte, da je lahko iatrogenega izvora. Kadar je zaviralec ACE še vedno najboljša izbira, lahko razmislite o nadaljevanju zdravljenja.

Otroci in mladostniki
Učinkovitosti in prenašanja perindoprila v monoterapiji ali kombinaciji pri otrocih in mladostnikih niso ugotavljali.

Tveganje za pojav arterijske hipotenzije in/ali ledvične insuficience (pri bolnikih s srčnim popuščanjem, izgubo vode in elektrolitov…)
Močno spodbujanje renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema so opazili predvsem ob izraziti izgubi vode in elektrolitov (dieta s strogo omejitvijo natrija ali daljše zdravljenje z diuretiki) pri bolnikih, ki so imeli že na začetku nizek krvni tlak, zožitev ledvične arterije, kongestivno srčno popuščanje ali cirozo z edemi in ascitesom.
Zlasti ob prvem odmerku in v prvih dveh tednih zdravljenja lahko zaviranje renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema z zaviralcem angiotenzinske konvertaze povzroči nenadno znižanje krvnega tlaka, zvišanje vrednosti kreatinina v plazmi ali oboje, kar kaže na funkcijsko ledvično insuficienco. To lahko včasih – čeprav redko – nastopi akutno, čas do pojava pa je lahko različen.
Takšnim bolnikom morate zdravilo uvesti v manjšem odmerku in ga postopoma povečevati.

Starejši bolniki
Pred začetkom zdravljenja morate opraviti preiskave delovanja ledvic in vrednosti kalija. 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 nizkem odmerku.

Ledvičnožilna hipertenzija
Bolnike z ledvičnožilno hipertenzijo zdravite z revaskularizacijo. Kljub temu so zaviralci ACE lahko koristni pri tistih bolnikih z ledvičnožilno hipertenzijo, ki čakajo na korektivni kirurški poseg ali kadar takšen poseg ni mogoč.
Zdravljenje z zdravilom Paraterax ni priporočljivo pri bolnikih z ugotovljeno zožitvijo ledvične arterije ali sumom nanjo, ker morate pri njih zdravljenje začeti v bolnišnici z odmerki, ki so manjši od tistih v zdravilu Paraterax.

Druge rizične skupine bolnikov
Pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (IV. razred) ali bolnikih z od insulina odvisno sladkorno boleznijo (spontana težnja k zvišani koncentraciji kalija) zdravljenje z zdravilom Paraterax ni priporočljivo, ker mora uvajanje zdravljenja potekati pod zdravniškim nadzorom in z nižjim začetnim odmerkom. Bolnikom s hipertenzijo in ishemično boleznijo srca ne smete ukiniti zdravljenja z zaviralci receptorjev beta, temveč jim zaviralce ACE dodajte.

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 bolnikih črne rase kot pri drugih bolnikih, mogoče zaradi večje razširjenosti stanj z majhno vrednostjo renina pri bolnikih črne rase s hipertenzijo.

Kirurški poseg/anestezija
Zaviralci ACE lahko povzročijo hipotenzijo med anestezijo, zlasti kadar lahko tudi dani anestetik deluje hipotenzivno.
Priporočamo torej ukinitev zdravljenja z dolgodelujočimi zaviralci ACE, kot je perindopril, in sicer en dan pred kirurškim posegom, če je mogoče.

Zožitev aortne ali mitralne zaklopke/ hipertrofična kardiomiopatija
Pri predpisovanju zaviralcev ACE bolnikom z zaporo iztočnega trakta levega prekata morate biti previdni.

Odpoved jeter
V redkih primerih so bili zaviralci ACE povezani s sindromom, ki se je začel s holestatsko zlatenico in nadaljeval v fulminantno jetrno nekrozo in (včasih) povzročil smrt. Mehanizem tega sindroma ni pojasnjen. Bolnikom, ki jemljejo zaviralce ACE in razvijejo zlatenico ali znatno zvišane vrednosti jetrnih encimov, morate zaviralce ACE ukiniti in jih ustrezno spremljati (glejte poglavje 4.8).

Hiperkaliemija
Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, vključno s perindoprilom, so opažali zvišanje koncentracije kalija v serumu. 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 zadržujejo kalij (npr. spironolaktona, eplenerona, triamterena ali amilorida), dodatkov kalija ali

nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, in sočasno jemanje drugih zdravil, povezanih s povečanjem kalija v serumu (npr. heparina). Jemanje dodatkov kalija, diuretikov, ki zadržujejo kalij, ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, lahko zlasti pri bolnikih z motenim delovanjem ledvic privede do signifikantnega zvišanja koncentracije kalija v serumu. Hiperkaliemija lahko povzroči resne aritmije, včasih s smrtnim izidom. Če menite, da je tovrstno sočasno jemanje ustrezno, morate biti pri predpisovanju previdni in pogosto meriti kalij v serumu (glejte poglavje 4.5).

Povezani z indapamidom

Ravnovesje vode in elektrolitov

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

Vrednosti kalija
Izguba kalija s hipokaliemijo predstavlja glavno tveganje pri tiazidnih in sorodnih diuretikih. Tveganje za pojav znižanih koncentracij kalija (< 3,4 mmol/l) morate preprečiti pri določenih visoko rizičnih skupinah bolnikov, npr. pri starejših in/ali podhranjenih bolnikih, ne glede na to, ali jemljejo več zdravil ali ne, pri bolnikih s cirozo z edemi in ascitesom, bolnikih z ishemično boleznijo srca in bolnikih s srčnim popuščanjem.
Pri tovrstnih bolnikih hipokaliemija poveča kardiotoksičnost srčnih glikozidov in tveganje za motnje srčnega ritma.
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 koncentracije kalija v plazmi opravite v prvem tednu zdravljenja.
Če opazite nizke vrednosti kalija, jih morate korigirati.

Vrednosti kalcija
Tiazidni in sorodni diuretiki lahko zmanjšajo izločanje kalcija z urinom ter povzročijo blago in prehodno zvišanje njegove koncentracije v plazmi. Izrazito zvišane koncentracije 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 koncentracije 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 Cockroftovi formuli:
očistek kreatinina = (140 - starost) × telesna masa/0,814 × 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 koncentracije sečnine in kreatinina v krvi. Takšna prehodna funkcijska ledvična insuficienca nima neželenih posledic pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, vendar lahko poslabša že 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: pri sočasni uporabi litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem zvišanju koncentracij litija v serumu in toksičnosti. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov lahko koncentracijo 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, morate 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.
- Nesteroidni antirevmatiki (vključno z acetilsalicilno kislino v velikih odmerkih): če bolniki jemljejo zaviralce ACE sočasno z nesteroidnimi antirevmatiki (npr. acetilsalicilna kislina v odmerkih za protivnetno zdravljenje, zaviralci COX-2 in neselektivni nesteroidni antirevmatiki), se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša. Sočasno jemanje zaviralcev ACE in nesteroidnih antirevmatikov lahko povzroči povečanje tveganja za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možnostjo akutne odpovedi ledvic, in zvišanje koncentracije 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.

Kombinacije, ki zahtevajo določeno previdnost
- Imipraminu sorodni (triciklični) antidepresivi, nevroleptiki: povečajo antihipertenzivni učinek in tveganje za pojav ortostatske hipotenzije (seštevanje učinka)
- Kortikosteroidi, tetrakozaktid: zmanjšajo antihipertenzivni učinek (zadrževanje soli in vode zaradi kortikosteroidov)
- Druga antihipertenzivna zdravila: sočasna uporaba drugih antihipertenzivnih zdravil s perindoprilom in indapamidom lahko povzroči 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, dodatki kalija ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko vodijo do signifikantnega zvišanja koncentracije serumskega kalija, ki je lahko smrtno. Če je sočasna uporaba indicirana zaradi dokazane hipokaliemije, jih predpisujte previdno in pogosto spremljajte kalij v serumu ter elektrokardiogram.

Kombinacije, ki zahtevajo posebno previdnost
- Antidiabetična zdravila (insulin, hipoglikemični sulfonamidi): za kaptopril in enalapril so poročali, da jemanje zaviralcev ACE 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).

Kombinacije, ki zahtevajo določeno previdnost
- Alopurinol, citostatiki ali imunosupresivi, sistemski kortikosteroidi ali prokainamid: sočasno jemanje z zaviralci ACE 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 hipovolemijo in tveganje za hipotenzijo.
- Zlato: pri bolnikih, ki so jih sočasno zdravili z zlatom (natrijevim avrotiomalatom) v parenteralni obliki in zaviralci ACE, vključno s perindoprilom, so redko opažali nitritoidne reakcije (simptomi so zajemali zardevanje obraza, slabost, bruhanje in hipotenzijo).

Povezane z indapamidom

Kombinacije, ki zahtevajo posebno previdnost
- Zdravila, ki povzročajo *torsades de pointes*: zaradi tveganja hipokaliemije morate biti previdni pri sočasnem predpisovanju indapamida z zdravili, ki povzročajo *torsades de pointes*, kot so antiaritmiki razreda IA (kinidin, hidrokinidin, disopiramid), antiaritmiki razreda III (amiodaron, dofetilid, ibutilid, bretilij, sotalol), nekateri nevroleptiki (klorpromazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin), benzamidi (amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butirofenoni (droperidol, haloperidol), drugi nevroleptiki (pimozid), druge snovi, kot so bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin intravensko, halofantrin, mizolastin, moksifloksacin, pentamidin, sparfloksacin, vinkamin intravensko, metadon, astemizol, terfenadin. Preprečiti morate nizke koncentracije kalija ter po potrebi korigirati. Spremljati morati tudi interval QT.
- Zdravila, ki znižujejo raven kalija: amfotericin B (intravensko), glukokortikoidi in mineralokortikoidi (sistemski), tetrakozaktid, stimulantna odvajala: povečajo tveganje za pojav hipokaliemije (seštevanje učinka). Vrednosti kalija morate spremljati in jih popraviti, če je potrebno. Posebej morate biti pozorni pri bolnikih, ki se zdravijo s srčnimi glikozidi. Predpisujte 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 morebitna funkcijska ledvična insuficienca, povezana z diuretiki, zlasti 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 odpoved ledvic, zlasti ob uporabi visokih odmerkov jodiranih rentgenskih kontrastnih sredstev. Pred dajanjem jodiranega rentgenskega kontrastnega sredstva morate bolnika rehidrirati.
- Kalcij (soli): tveganje za zvišanje koncentracije kalcija zaradi zmanjšanega izločanja kalcija z urinom.
- Ciklosporin: tveganje za zvišanje koncentracije kreatinina brez spremembe koncentracije ciklosporina v krvi, tudi če ni izgube soli in vode.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Povezano 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 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 (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.
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

Dolgotrajna izpostavljenost tiazidom v tretjem trimesečju nosečnosti lahko zmanjša materin plazemski volumen, kakor tudi pretok krvi skozi maternico in placento, kar lahko povzroči fetoplacentalno ishemijo in zaostajanje v rasti. Po izpostavljenosti zdravilu v bližini tega obdobja.so poročali tudi o redkih primerih hipoglikemije in trombocitopenije pri novorojenčkih

Dojenje

Paraterax je kontraindiciran med dojenjem.
Uporaba perindoprila med dojenjem ni priporočljiva.
Indapamid se izloča v materino mleko. Indapamid je zelo podoben tiazidnim diuretikom, ki so bili v času dojenja povezani z zmanjšanjem ali celo ustavitvijo izločanja mleka. Lahko se pojavijo preobčutljivost za sulfonamidne učinkovine, hipokaliemija in nuklearni ikterus.
Ker se pri obeh učinkovinah lahko pojavijo resne neželene reakcije pri dojenih otrocih, se morate odločiti za prekinitev dojenja ali prekinitev zdravljenja, ob tem pa upoštevati pomen zdravljenja za mater.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Povezan s perindoprilom, z indapamidom in zdravilom Paraterax

Nobena od obeh učinkovin ali zdravilo Paraterax ne vplivajo na budnost, vendar se pri nekaterih bolnikih lahko pojavijo posamezne reakcije, povezane z nizkim krvnim tlakom, zlasti na začetku zdravljenja ali v kombinaciji z drugim antihipertenzivom.
Posledično se lahko zmanjša bolnikova sposobnost za vožnjo in upravljanje s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Jemanje perindoprila zavira os renin-angiotenzin-aldosteron in zmanjšuje izgubo kalija, ki jo povzroča indapamid. Hipokaliemijo so opažali pri 6 odstotkih bolnikov, ki so jemali Paraterax (vrednost kalija < 3,4 mmol/l).

Naslednji neželeni učinki, ki so jih opažali med zdravljenjem, so po pogostnosti razvrščeni kot zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100, < 1/10), občasni (≥ 1/1000, < 1/100), redki (≥ 1/10 000, < 1/1000), zelo redki (< 1/10 000) oziroma ni znano (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

<u>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</u>
Zelo redki
- trombocitopenija, levkopenija/nevtropenija, agranulocitoza, aplastična anemija, hemolitična anemija

- v posebnih okoliščinah so ob jemanju zaviralcev ACE 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
Občasni: parestezija, glavobol, omotica, vertigo
Zelo redki: zmedenost

Očesne bolezni
Pogosti: motnje vida

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta
Pogosti: tinitus

Žilne bolezni
Občasni: hipotenzija, ortostatska ali ne (glejte poglavje 4.4)

Srčne bolezni
Zelo redki: aritmije vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo, angino pektoris, miokardnim infarktom, mogoče kot posledica prekomerne hipotenzije pri rizičnih skupinah bolnikov (glejte poglavje 4.4)

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora
Pogosti
- Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, 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, slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu, motnje okušanja, dispepsija, diareja
Zelo redki: pankreatitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov
Zelo redki: hepatitis, citolitični ali holestatski (glejte poglavje 4.4)
Ni znano: Pri bolnikih z jetrno insuficienco 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, glotisa in/ali grla, koprivnica (glejte poglavje 4.4)
- preobčutljivostne reakcije, predvsem dermatološke, pri bolnikih z nagnjenjem k alergijskim in astmatičnim reakcijam
- purpura

Možno poslabšanje že obstoječega akutnega razsejanega eritematoznega lupusa.

Zelo redki: multiformni eritem, toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom (glejte poglavje 4.4)
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: ledvična insuficienca
Zelo redki: akutna odpoved ledvic

Motnje reprodukcije in dojk
Občasni: impotenca

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije
Pogosti: astenija
Občasni: potenje

Preiskave
- izguba kalija z zlasti resnim znižanjem ravni kalija pri nekaterih rizičnih skupinah bolnikov (glejte poglavje 4.4)
- znižanje ravni natrija s hipovolemijo, ki povzroči dehidracijo in ortostatsko hipotenzijo
- zvišanje ravni sečne kisline in glukoze v krvi med zdravljenjem
- rahlo zvišanje 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 ledvično insuficienco
- zvišanje vrednosti kalija, običajno prehodno

Redki: zvišanje koncentracije kalcija v plazmi

4.9 Preveliko odmerjanje

Najverjetnejša neželena reakcija pri prevelikem odmerjanju je hipotenzija, ki jo včasih spremljajo slabost, bruhanje, krči, omotica, zaspanost, zmedenost in oligurija, ki lahko napreduje do anurije (zaradi hipovolemije). Lahko pride do motenj ravnovesja soli in vode (nizke koncentracije natrija in kalija).
Prvi ukrepi, ki jih morate uvesti, so hitra odstranitev zaužitega zdravila (zdravil) z izpiranjem želodca, dajanjem aktivnega oglja ali obojim. 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. Če je potrebno, mu lahko date intravensko infuzijo izotonične fizološke raztopine ali uporabite kakršenkoli drug postopek za povečanje volumna.
Perindoprilat, aktivno obliko perindoprila, je mogoče odstraniti z dializo (glejte poglavje 5.2).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: perindopril in diuretiki, oznaka ATC: C09BA04

Zdravilo Paraterax je kombinacija terc-butilaminijevega perindoprilata, ki je zaviralec angiotenzinske konvertaze, in indapamida, ki je klorosulfamoilni diuretik. Njegove farmakološke lastnosti izhajajo iz lastnosti vsake posamezne učinkovine ter iz lastnosti, ki so posledica aditivnega sinergističnega delovanja obeh učinkovin v kombinaciji.

Farmakološki mehanizem delovanja

Povezan s perindoprilom
Perindopril je zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE), 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.
Zdravilo 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 perindoprila opažamo tudi pri bolnikih z nizkimi ali normalnimi koncentracijami renina.

Perindopril deluje prek svojega aktivnega presnovka, perindoprilata. Drugi presnovki so neaktivni.
Perindopril zmanjšuje delo srca:
- z vazodilatacijskim učinkom na vene, ki verjetno nastaja zaradi sprememb v presnovi prostaglandinov: zmanjšanje predobremenitve
- z zmanjšanjem skupnega perifernega upora: zmanjšanje poobremenitve.

Študije pri bolnikih s srčnim popuščanjem so pokazale:
- znižanje polnilnih tlakov levega in desnega prekata
- zmanjšanje skupnega perifernega žilnega upora
- povečanje minutnega volumna srca ter izboljšanje srčnega indeksa
- povečanje regionalnega krvnega pretoka v mišičju.

Izboljšali so se tudi rezultati obremenitvenega testa.

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 Paraterax
Pri bolnikih s hipertenzijo ima Paraterax ne glede na starost od odmerka odvisen antihipertenzivni učinek na diastolični in sistolični krvni tlak leže ali stoje.

V multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, primerjalni študiji PICXEL so z ehokardiografijo proučevali učinek kombinacije perindoprila 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 g/m^2 pri moških in > 100 g/m^2 pri ženskah) naključno razvrstili v skupini, kjer so jemali bodisi 2 mg perindoprila in 0,625 mg indapamida, bodisi 10 mg enalaprila enkrat na dan 1 leto. Odmerek so prilagajali glede na urejanje krvnega tlaka do največ 8 mg perindoprila in 2,5 mg indapamida ali 40 mg enalaprila enkrat na dan. Samo 34 % bolnikov je vso študijo ostalo na zdravljenju z odmerkom 2 mg perindoprila in 0,625 mg indapamida (v primerjavi z 20% bolnikov pri zdravljenju z 10 mg enalaprila).

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

Učinek na indeks mase levega prekata je bil še boljši ob odmerkih 8 mg perindoprila in 2,5 mg indapamida.

Ocenjena srednja razlika v krvnem tlaku med skupinama pri naključno razvrščeni populaciji je

znašala -5,8 mm Hg (95-% interval zaupanja -7,9 do -3,7; p < 0,0001) za sistolični in -2,3 mm Hg (95-% interval zaupanja -3,6 do -0,9; p = 0,0004) za diastolični krvni tlak v korist perindoprila in indapamida.

Povezane s perindoprilom
Perindopril deluje pri bolnikih z vsemi stopnjami hipertenzije: blago, zmerno ali hudo. Znižanje sistoličnega in diastoličnega arterijskega tlaka opažamo leže in sede.
Antihipertenzivni učinek po enkratnem odmerku je največji od 4 do 6 ur po jemanju in se 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.
Prekinitev zdravljenja ne povzroča povratnega učinka hipertenzije.
Perindopril ima vazodilatacijske lastnosti in obnavlja prožnost glavnih arterijskih debel, odpravlja histomorfometrične spremembe v uporovnih arterijah in zmanjšuje hipertrofijo levega prekata.
Če je potrebno, lahko z dodatkom tiazidnega diuretika dosežete sinergistično seštevanje učinkov.
S kombinacijo zaviralca ACE in tiazidnega diuretika zmanjšate tveganje za pojav hipokaliemije, ki sicer obstaja pri monoterapiji z diuretikom.

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 prožnosti arterij in zmanjšanju skupnega ter arteriolarnega perifernega žilnega upora.
Indapamid zmanjšuje hipertrofijo levega prekata.
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 Paraterax
Sočasno jemanje perindoprila in indapamida ne spremeni njunih farmakokinetičnih lastnosti v primerjavi z ločenim jemanjem.

Povezane s perindoprilom
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. 27 % zaužitega odmerka perindoprila vstopa v krvni obtok v obliki aktivnega presnovka perindoprilata. Poleg aktivnega perindoprilata perindopril tvori še pet presnovkov, ki so vsi neaktivni. Perindoprilat doseže največjo koncentracijo v plazmi v 3 do 4 urah.
Ker uživanje hrane zmanjšuje pretvorbo v perindoprilat in zato tudi biološko uporabnost, morajo bolniki terc-butilaminijev perindoprilat jemati peroralno v enem odmerku na dan, zjutraj pred obrokom.
Dokazali so linearno razmerje med odmerkom perindoprila in izpostavljenostjo v plazmi.
Volumen porazdelitve je pri nevezanem perindoprilatu približno 0,2 l/kg. Vezava perindoprilata na beljakovine v plazmi znaša 20 %, večinoma na angiotenzinsko konvertazo, a je odvisna od koncentracije.
Perindoprilat se iz telesa odstranjuje z urinom, končni razpolovni čas nevezane frakcije znaša približno 17 ur, stanje dinamičnega ravnovesja pa je dosežemo v 4 dneh.
Izločanje perindoprilata iz telesa je počasnejše pri starejših in bolnikih s srčnim ali popuščanjem

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

Povezane z indapamidom
Indapamid se hitro in v celoti absorbira iz prebavil.
Pri ljudeh doseže največjo koncentracijo v plazmi približno 1 uro po peroralnem jemanju zdravila.
Vezava na beljakovine v plazmi znaša 79 %.
Razpolovni čas izločanja je med 14 in 24 ur (v povprečju 18 ur). Večkratno jemanje ne povzroča kopičenja zdravila. Eliminacija iz telesa poteka pretežno z urinom (70 % odmerka) in blatom (22 %) v obliki neaktivnih presnovkov.
Pri bolnikih z ledvično insuficienco se farmakokinetika ne spremeni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kombinacija perindoprila in indapamida je nekoliko bolj toksična kot posamezni učinkovini. Pri podganah niso opazili povečanja sprememb na ledvicah, vendar je kombinacija toksično delovala na prebavila pri psih. Kaže tudi, da je pri podganah toksičnost za mater povečana v primerjavi s samim perindoprilom.
Vendar pa se navedeni neželeni učinki pojavljajo pri odmerkih, ki jih od terapevtskih loči zelo velika varnostna meja.

Povezani s perindoprilom
V študijah o kronični peroralni toksičnosti pri podganah ter opicah so bile tarčni organ ledvice, kjer so opazili reverzibilne poškodbe.
V študijah *in vivo* ter *in vitro* niso opazili mutagenosti.
Toksikološke študije razmnoževanja pri podganah, miših, kuncih in opicah niso pokazale nikakršnih znakov embriotoksičnosti ali teratogenosti. Vendar so za razred zaviralcev ACE dokazali, da povzročajo neželene učinke na poznejši razvoj plodu, ki so privedli do njegovega odmrtja ali prirojenih napak pri glodavcih in kuncih: opažali so poškodbe ledvic ter povečan obporodni in poporodni pogin.
V dolgoročnih študijah pri podganah in miših niso opažali karcinogenosti.

Povezani z indapamidom
Največji odmerki, ki so jih peroralno dajali različnim živalskim vrstam (40-kratni do 8000-kratni terapevtski odmerek) so pokazali naraščanje diuretičnih lastnosti indapamida. Poglavitna simptoma zastrupitve v študijah o akutni toksičnosti indapamida intravensko ali intraperitonealno sta bila povezana s farmakološkim delovanjem indapamida, se pravi bradipneja in periferna vazodilatacija.
Rezultati testov o mutagenih in kancerogenih lastnostih indapamida so bili negativni.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
magnezijev stearat (E470B)
hidrofoben koloidni silicijev dioksid
mikrokristalna celuloza

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebni previdnostni ukrepi za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 ºC.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 ali 500 tablet v pretisnih omotih (polivinil klorid/aluminij).
Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Servier Pharma d.o.o., Pot k sejmišču 33, 1231 Ljubljana - Črnuče, Slovenija

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

5363-I-298/10

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

16.02.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

03.03.2010