

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Voxin Combo 2 mg/0,625 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 2 mg terc-butilaminijevega perindoprilata, kar ustreza 1,669 mg perindoprila in 0,625 mg indapamida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 42,4 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta.

Bela, podolgovata, bikonveksna tableta z zarezo in z vtisnjeno oznako PI na eni strani (zareza je med P in I).

Zareza ni namenjena delitvi tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Esencialna hipertenzija.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Običajen odmerek je ena tableta zdravila Voxin Combo na dan v enem odmerku, najbolje zjutraj in pred obrokom hrane.

V primeru, da po enem mesecu zdravljenja krvni tlak ni nadzorovan, je odmerek mogoče podvojiti.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki (glejte poglavje 4.4)

Zdravljenje je treba začeti z običajnim odmerkom ene tablete zdravila Voxin Combo na dan.

Ledvična okvara (glejte poglavje 4.4)

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

Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina od 30 do 60 ml/min) naj bo največji odmerek ena tableta zdravila Voxin Combo na dan. Pri bolnikih z očistkom kreatinina večjim ali enakim 60 ml/min odmerka ni potrebno prilagajati. Običajno zdravniško spremljanje bo vključevalo pogoste meritve koncentracij kreatinina in kalija.

Jetrna okvara (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2)

Pri hudi okvari jeter je zdravljenje kontraindicirano.

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost kombinacije terc-butilaminijev perindoprilat/indapamid pri pediatrični populaciji še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Zdravila Voxin Combo se pri otrocih in mladostnikih ne sme uporabljati.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

4.3 Kontraindikacije

Povezane s perindoprilom:

- preobčutljivost na perindopril ali kateri koli drug zaviralec ACE,
- angioedem (Quinckejev edem) v anamnezi ob predhodnem zdravljenju z zaviralcem ACE (glejte poglavje 4.4),
- dedni/idiopatski angioedem,
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6),
- sočasna uporaba zdravila Voxin Combo in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1),
- sočasna uporaba s kombinacijo sakubitril/valsartan. Zdravila Voxin Combo se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od prejema zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte tudi 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).

Povezane z indapamidom:

- preobčutljivost na indapamid ali katere koli druge sulfonamide,
- huda okvara ledvic (očistek kreatinina manjši od 30 ml/min),
- jetrna encefalopatija,
- huda okvara jeter,
- hipokaliemija,
- splošno pravilo je, da tega zdravila ni priporočljivo uporabljati v kombinaciji z neantiaritmičnimi zdravili, ki povzročajo *torsades de pointes* (glejte poglavje 4.5),
- dojenje (glejte poglavje 4.6).

Povezane z zdravilom Voxin Combo:

Preobčutljivost na katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Ker ni dovolj terapevtskih izkušenj, se zdravila Voxin Combo ne sme uporabljati pri:

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebna opozorila

Skupna za perindopril in indapamid:

Pri kombinaciji z majhnimi odmerki učinkovin, ki jih vsebuje zdravilo Voxin Combo, v primerjavi z najmanjšimi odobrenimi odmerki posameznih učinkovin ni prišlo do pomembnega zmanjšanja neželenih učinkov, z izjemo hipokaliemije (glejte poglavje 4.8). V primeru, da je bolnik sočasno izpostavljen dvema zanj novima zdravilnima učinkovinama za zdravljenje hipertenzije, ni mogoče izključiti povečane pogostosti pojavljanja idiosinkratičnih reakcij. Da bi zmanjšali tveganje, je treba bolnika skrbno spremljati.

Litij

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

Povezana s perindoprilom:

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

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

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

Kombinacije perindoprila in zdravil, ki varčujejo s kalijem, dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, se običajno ne priporoča (glejte poglavje 4.5).

Nevtropenija/agranulocitoza, trombocitopenija, anemija

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce angiotenzinske konvertaze (ACE), so poročali o nevtropeniji/agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in brez drugih oteževalnih dejavnikov se nevtropenija pojavlja redko. Perindopril je treba izredno previdno uporabljati pri bolnikih s kolagensko žilno

bolezni, pri bolnikih, pri katerih se izvaja imunosupresivno zdravljenje, pri zdravljenju z alopurinolom ali prokainamidom, ali če imajo kombinacijo naštetih oteževalnih dejavnikov, zlasti ob že obstoječem oslABLjenem delovanju ledvic. Pri nekaterih od teh bolnikov so se pojavile resne okužbe, ki se v nekaj primerih niso odzivale na intenzivno zdravljenje z antibiotiki. Če se perindopril uporablja pri takih bolnikih, je priporočljivo redno preverjanje števila levkocitov; bolnikom pa je treba tudi naročiti, naj poročajo o vsakem znaku okužbe (na primer vnetem žrelu, povišani telesni temperaturi) (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

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

Preobčutljivost/angioedem

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce angiotenzinske konvertaze (ACE), vključno s perindoprilom, so redko poročali o angioedemu obraza, okončin, ustnic, jezika, glotisa in/ali grla (glejte poglavje 4.8). Do tega lahko pride kadarkoli med zdravljenjem. V takih primerih je treba zdravljenje s perindoprilom takoj prekiniti in začeti z ustreznim spremljanjem bolnika, da bi zagotovili, da pred odpustitvijo bolnika simptomi popolnoma izginejo.

V tistih primerih, pri katerih je bilo otekanje omejeno na obraz in ustnice, so težave večinoma minile brez zdravljenja, čeprav so se antihistaminiki izkazali kot koristni pri lajšanju simptomov.

Angioedem povezan z edemom grla je lahko usoden. Če zajame jezik, glotis ali grlo, zaradi česar bi lahko prišlo do zapore dihalnih poti, je takoj potrebno ustrezno zdravljenje, ki lahko obsega subkutano dajanje raztopine adrenalina v razmerju 1:1000 (0,3 do 0,5 ml) in/ali ukrepe za ohranjanje prehodnosti dihalnih poti.

Pri bolnikih črne rase, ki so jemali zaviralce ACE, so poročali o večji pogostnosti pojavljanja angioedema v primerjavi z drugimi bolniki.

Pri bolnikih z angioedemom v anamnezi, ki ni bil povezan z zdravljenjem z zaviralci ACE, je tveganje za pojav angioedema med jemanjem zaviralca ACE večje (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za angioedem. Zdravljenja s kombinacijo sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku zdravila Voxin Combo. Zdravljenja z zdravilom Voxin Combo se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci tarče rapamicina pri sesalcih (mTOR - mammalian Target of Rapamycin) (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in 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 racekadotriila, zaviralcev mTOR (npr. sirolimusa, everolimusa, temsirolimusa) in vildagliptina potrebna previdnost.

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, so redko opažali angioedem črevesa. Ti bolniki so tožili o bolečinah v trebuhu (z navzeo in bruhanjem ali brez njiju); nekateri bolniki pred tem niso imeli angioedema obraza, koncentracije esteraze C-1 pri njih pa so bile normalne. Angioedem so odkrivali s preiskavami, ki so vključevale računalniško tomografijo trebuha ali pregled z ultrazvokom, oziroma med kirurškim posegom, simptomi so izginili po prenehanju zdravljenja z zaviralcem ACE. Pri diferencialni diagnozi pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce ACE in imajo bolečine v trebuhu, je treba upoštevati angioedem črevesa.

Anafilaktoidne reakcije med desenzibilizacijo

Obstajajo posamezna poročila o bolnikih, pri katerih je prišlo do dolgotrajnih, smrtno nevarnih anafilaktoidnih reakcij, ko so prejemali zaviralce ACE med desenzibilizacijskim zdravljenjem s strupom kožekrilcev (čebel, os). Pri bolnikih z alergijami, pri katerih se izvaja desenzibilizacijsko zdravljenje, je treba zaviralce ACE uporabljati previdno, njihovi uporabi pa se je treba izogibati pri bolnikih, pri katerih se izvaja imunoterapija s strupi. Vendar pa je tovrstne reakcije mogoče preprečiti z začasnim prenehanjem zdravljenja z zaviralcem ACE najmanj 24 ur pred zdravljenjem pri bolnikih, ki potrebujejo tako zaviralce ACE kot tudi desenzibilizacijo.

Anafilaktoidne reakcije med aferezo lipoproteinov majhne gostote

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE med aferezo lipoproteinov majhne gostote (aferezo LDL) z dekstranovim sulfatom, je v redkih primerih prišlo do pojava smrtno nevarnih anafilaktoidnih reakcij. Tovrstnim reakcijam so se izognili z začasnim prenehanjem zdravljenja z zaviralcem ACE pred vsako aferezo.

Bolniki na hemodializi

Pri bolnikih, pri katerih se je izvajala dializa z visokopretočnimi membranami (npr. AN 69®), sočasno pa so jemali zaviralce ACE, so poročali o anafilaktoidnih reakcijah. Pri takih bolnikih je treba razmisliti o uporabi druge vrste dializnih membran ali antihipertenzivnega zdravila iz druge skupine.

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

Zdravljenja z zaviralci ACE se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba preiti na drugo antihipertenzivno zdravilo 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 z drugačnim načinom zdravljenja (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Povezana z indapamidom:

Jetrna encefalopatija

Kadar je delovanje jeter zmanjšano, lahko tiazidni diuretiki in tiazidom podobni diuretiki povzročijo jetrno encefalopatijo. Če do tega pride, je treba z jemanjem diuretika takoj prenehati.

Fotosenzibilnost

Pri bolnikih, ki so jemali tiazidne in sorodne diuretike, so poročali o primerih fotosenzibilnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če med zdravljenjem pride do pojava fotosenzibilnih reakcij, je priporočljivo z zdravljenjem prekiniti. Če se oceni, da bi bilo potrebno ponovno uvesti diuretik, je priporočljivo, da si bolniki izpostavljene predele kože zaščitijo pred soncem ali umetnimi dolgovalovnimi ultravijoličnimi žarki (UVA).

Previdnostni ukrepi

Skupni za perindopril in indapamid:

Zmanjšano delovanje ledvic

V primerih hude okvare ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) je zdravljenje kontraindicirano.

Pri nekaterih bolnikih s hipertenzijo brez predhodne zaznavne okvare ledvic, pri katerih ledvične krvne preiskave pokažejo funkcionalno ledvično insuficienco, je treba zdravljenje prekiniti in ga morebiti ponovno uvesti bodisi v manjšem odmerku ali z le eno od učinkovin.

Pri takih bolnikih običajno zdravniško spremljanje vključuje pogosto spremljanje ravni 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 primarno ledvično odpovedjo, vključno z zožitvijo ledvične arterije.

Uporaba zdravila običajno ni priporočljiva v primeru obojestranske zožitve ledvične arterije ali ene same delujoče ledvice.

Hipotenzija ter izguba vode in elektrolitov

Ob že obstoječem primanjkljaju natrija (zlasti pri bolnikih z zožitvijo ledvične arterije) obstaja tveganje za nenadno hipotenzijo. Zato je treba izvajati sistematične preiskave za ugotavljanje kliničnih znakov izgubljanja vode in elektrolitov, ki se lahko pojavijo z vmesno epizodo driske ali bruhanja. Pri takih bolnikih je treba redno spremljati ravni elektrolitov v plazmi.

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

Prehodna hipotenzija ni kontraindikacija za nadaljevanje zdravljenja. Po ponovni vzpostavitvi zadovoljivega volumna krvi in krvnega tlaka je mogoče z zdravljenjem ponovno začeti, bodisi v zmanjšanem odmerku ali z le eno od obeh učinkovin.

Ravni kalija

Kombinacija perindopрила in indapamida ne preprečuje pojava hipokaliemije, zlasti ne pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali ledvičnim popuščanjem. Kot ob jemanju katerega koli antihipertenziva v kombinaciji z diuretikom je treba redno preverjati ravni kalija v plazmi.

Pomožne snovi

Zdravilo Voxin Combo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Povezani s perindoprilom:

Kašelj

Pri jemanju zaviralcev ACE so poročali o suhem kašlju. Značilno je, da je kašelj trdovraten in preneha po prenehanju zdravljenja. V primeru pojava tega simptoma je treba upoštevati, da je lahko iatrogenega izvora. Kadar je predpisovanje zaviralca ACE še vedno najboljša izbira, lahko pride v poštev nadaljevanje zdravljenja.

Pediatrična populacija

Učinkovitosti in prenašanja perindopрила, uporabljenega kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji, pri otrocih in mladostnikih niso dokazali.

Tveganje za pojav arterijske hipotenzije in/ali ledvične insuficience (v primerih srčne insuficience, izgubljanja vode in elektrolitov, itn.)

Močno spodbujanje sistema renin-angiotenzin-aldosteron so opažali predvsem ob izrazitem izgubljanju vode in elektrolitov (dieta s strogo omejitvijo vnosa natrija ali daljše zdravljenje z diuretiki) pri bolnikih, ki so imeli že na začetku nizek krvni tlak, v primerih zožitve ledvične arterije, kongestivnega srčnega popuščanja ali ciroze z edemi in ascitesom.

Zlasti ob prvem odmerku zdravila in v prvih dveh tednih zdravljenja lahko zaviranje tega sistema z zaviralcem angiotenzinske konvertaze povzroči nenadno zmanjšanje krvnega tlaka in/ali povečanje ravni kreatinina v plazmi, kar kaže na funkcionalno ledvično insuficienco. Ta lahko včasih, čeprav redko, nastopi akutno, čas do njenega pojava pa je lahko različen.

V takih primerih je zato treba zdravljenje začeti z manjšim odmerkom in ga postopoma povečevati.

Starejši

Pred začetkom zdravljenja je treba preveriti delovanje ledvic in ravni kalija. Začetni odmerek se nato prilagaja glede na odziv krvnega tlaka, še zlasti v primerih izgubljanja vode in elektrolitov, da bi preprečili nenaden pojav hipotenzije.

Ateroskleroza

Tveganje za pojav hipotenzije obstaja pri vseh bolnikih, vendar pa je posebna previdnost potrebna pri tistih z ishemično boleznijo srca ali z nezadostnim pretokom krvi v možganih, pri čemer je treba zdravljenje začeti z majhnim odmerkom.

Renovaskularna hipertenzija

Zdravljenje renovaskularne hipertenzije se izvaja z revaskularizacijo. Vendar pa so zaviralci angiotenzinske konvertaze lahko koristni pri tistih bolnikih z renovaskularno hipertenzijo, ki čakajo na korektivni kirurški poseg ali kadar takšen poseg ni mogoč. Če se zdravilo Voxin Combo predpisuje bolnikom z ugotovljeno zožitvijo ledvične arterije ali sumom nanjo, je zdravljenje treba začeti v bolnišnici z majhnim odmerkom in spremljati delovanje ledvic ter ravni kalija, saj je pri nekaterih bolnikih prišlo do funkcionalne ledvične insuficience, ki pa je izginila po prenehanju zdravljenja.

Odpoved srca/hudo srčno popuščanje

Pri bolnikih s hudo srčno insuficienco (IV. stopnje) je treba zdravljenje začeti pod zdravniškim nadzorom in z manjšim začetnim odmerkom. Pri bolnikih s hipertenzijo in ishemično boleznijo srca se ne sme ukiniti zdravljenja z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta: zaviralec ACE je treba dodati k antagonistu adrenergičnih receptorjev beta.

Bolniki s sladkorno boleznijo

Pri bolnikih z od insulina odvisno sladkorno boleznijo (spontana težnja k zvišani koncentraciji kalija) mora uvajanje zdravljenja potekati pod zdravniškim nadzorom in z manjšim začetnim odmerkom. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki so predhodno jemali peroralna antidiabetična zdravila ali insulin, je treba v prvem mesecu zdravljenja z zaviralcem ACE skrbno spremljati ravni glukoze v krvi (glejte poglavje 4.5).

Etnične razlike

Kot velja tudi za druge zaviralce angiotenzinske konvertaze, se zdi, da tudi perindopril manj učinkovito znižuje krvni tlak pri bolnikih črne rase kot pri drugih bolnikih, morebiti zaradi večje pogostnosti pojavljanja stanj z nizko ravniyo renina pri populaciji črne rase s hipertenzijo.

Kirurški poseg/anestezija

Zaviralci angiotenzinske konvertaze lahko povzročijo hipotenzijo med anestezijo, zlasti kadar lahko tudi dani anestetik deluje hipotenzivno. Zato je priporočljivo, da se, kadar je to mogoče, en dan pred kirurškim posegom prekine zdravljenje z dolgotrajno delujočimi zaviralci angiotenzinske konvertaze, kot je perindopril.

Zožitev aortne ali mitralne zaklopke / hipertrofična kardiomiopatija

Zaviralce ACE je treba previdno uporabljati pri bolnikih z zaporo iztočnega trakta levega prekata.

Odpoved delovanja jeter

Redko so bili zaviralci ACE povezani s sindromom, ki se začne s holestatsko zlatenico in se nadaljuje v fulminantno jetrno nekrozo in (včasih) v smrt. Mehanizem tega sindroma ni pojasnjen. Bolniki, ki jemljejo zaviralce ACE, pri katerih pride do pojava zlatenice ali izrazito povečanih vrednosti jetrnih encimov, morajo prenehati z jemanjem zaviralca ACE, in biti deležni ustreznega zdravniškega spremljanja (glejte poglavje 4.8).

Hiperkaliemija

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, vključno s perindoprilom, so opažali povišanje ravni kalija v serumu. Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znaten. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, poslabšanim delovanjem ledvic, starostjo nad 70 let, sladkorno boleznijo, vmesnimi dogodki, še zlasti dehidracijo, akutno dekompenzacijo srca, presnovno acidozo in pri bolnikih, ki jemljejo prehranska dopolnila s kalijem (vključno z nadomestki soli), diuretike, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ali amilorid), ali sočasno jemljejo druga zdravila, povezana s povišanjem ravni kalija v serumu (npr. heparin, trimetoprim ali kotrimoksazol, poznan tudi kot trimetoprim/sulfametoksazol, druge

zaviralce ACE, acetilsalicilno kislino ≥ 3 g/dan, zaviralce COX-2 in neselektivne nesteroidne antirevmatike (NSAID), imunosupresivna zdravila, kot sta ciklosporin ali takrolimus, in zlasti antagoniste aldosterona ali antagoniste angiotenzinskih receptorjev), pa se lahko pojavi hiperkaliemija. Jemanje kalijevih dodatkov, diuretikov, ki zadržujejo kalij, ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, lahko zlasti pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic privede do pomembnega povišanja ravni kalija v serumu. Hiperkaliemija lahko povzroči resne aritmije, včasih s smrtnim izidom. Če menite, da je tovrstno sočasno jemanje ustrezno, je potrebna previdnost pri uporabi in pogosto spremljanje kalija v serumu ter delovanja ledvic (glejte poglavje 4.5).

Povezani z indapamidom:

Ravnovesje vode in elektrolitov:

Ravni natrija

Te ravni je treba preveriti pred začetkom zdravljenja, pozneje pa v rednih časovnih presledkih. Znižanje ravni natrija je lahko sprva brez simptomov, zato so nujna redna preverjanja. Preverjanja morajo biti pogostejša 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. 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.

Ravni kalija

Izgubljanje kalija s hipokaliemijo predstavlja veliko tveganje pri tiazidnih in sorodnih diuretikih. Tveganje za pojav znižanih ravni kalija ($< 3,4$ mmol/l) je treba preprečiti pri določenih visoko rizičnih skupinah bolnikov, na primer pri starejših in/ali podhranjenih osebah, ne glede na to, ali jemljejo več zdravil ali ne, pri bolnikih s cirozo z edemi in ascitesom, bolnikih z ishemično boleznijo srca in pri bolnikih s srčnim popuščanjem. V takih primerih hipokaliemija poveča kardiotsičnost srčnih glikozidov in tveganje za pojav motenj srčnega ritma.

Nevarnost obstaja tudi pri osebah s podaljšanim intervalom QT, ne glede na to, ali je stanje prirojeno ali iatrogeno. Hipokaliemija je tako kot bradikardija dejavnik, ki spodbuja pojavljanje hudih motenj srčnega ritma, zlasti *torsades de pointes*, ki lahko povzročijo smrtni izid.

V vseh primerih je treba pogosteje preverjati ravni kalija. Prve meritve kalija v plazmi je treba opraviti v prvem tednu po začetku zdravljenja.

Če se zazna nizke ravni kalija, je tako stanje treba popraviti.

Ravni kalcija

Tiazidni in sorodni diuretiki lahko zmanjšajo izločanje kalcija s sečem in povzročijo blago in prehodno povečanje ravni kalcija v plazmi. Izrazito povečane ravni kalcija so lahko povezane z neugotovljenim hiperparatiroidizmom. V takih primerih je treba z zdravljenjem prenehati in nato pregledati delovanje obščitnic.

Glukoza v krvi

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je pomembno spremljanje ravni glukoze v krvi, zlasti kadar so ravni kalija nizke.

Sečna kislina

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

Delovanje ledvic in diuretiki

Tiazidni in tiazidom sorodni diuretiki so v celoti učinkoviti samo v primeru, da je delovanje ledvic normalno ali le malo zmanjšano (ravni kreatinina manj od približno 25 mg/l, to je 220 µmol/l pri odraslih).

Pri starejših bolnikih je treba ravni kreatinina v plazmi prilagoditi glede na starost, telesno maso in spol po Cockroftovi formuli:

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

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

Ta formula je primerna za starejše moške, za ženske pa jo je treba prilagoditi tako, da se rezultat pomnoži z 0,85.

Hipovolemija zaradi izgube vode in natrija, ki jo povzroči diuretik na začetku zdravljenja, povzroči zmanjšanje glomerulne filtracije. To lahko povzroči povečanje ravni sečnine in kreatinina v krvi. Takšna prehodna funkcionalna ledvična insuficienca nima nobenih neželenih posledic pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, vendar pa lahko poslabša že obstoječo okvaro ledvic.

Akutna miopija in sekundarni glavkom zaprtega zakotja

Zdravila, ki so sulfonamidi ali derivati sulfonamidov, lahko povzročijo idiosinkratično reakcijo, ki ima za posledico prehodno miopijo in akutni glavkom zaprtega zakotja. Nezdravljeni akutni glavkom zaprtega zakotja 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 zaprtega zakotja so lahko alergije na sulfonamide ali penicilin v anamnezi.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Skupne za perindopril in indapamid:

Sočasna uporaba ni priporočljiva:

Litij

Med sočasno uporabo litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracij litija v serumu in o toksičnosti. Uporaba kombinacije perindopрила in indapamida skupaj z litijem ni priporočljiva, če pa se izkaže za nujno, je treba izvajati skrbno spremljanje ravni litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba, kjer je potrebna posebna previdnost:

Baklofen

Povečanje antihipertenzivnega učinka. Treba je spremljati krvni tlak in prilagoditi odmerke antihipertenziva, če je potrebno.

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) (vključno z acetilsalicilno kislino v odmerkih ≥ 3 g na dan)

Kadar se zaviralci ACE dajejo sočasno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (npr. acetilsalicilno kislino v odmerkih za protivnetno zdravljenje, zaviralci COX-2 in neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili), se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša. Sočasna uporaba zaviralcev ACE in nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko privede do povečanega tveganja za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možnostjo akutne odpovedi delovanja ledvic, in povečanje ravni kalija v serumu, zlasti pri bolnikih s predhodno zmanjšanim delovanjem ledvic. Kombinacijo zdravil je treba dajati previdno, še zlasti pri starejših bolnikih. Bolniki morajo imeti na razpolago dovolj tekočine, razmisliti pa je treba o spremljanju delovanja ledvic na začetku sočasnega zdravljenja in pozneje v rednih časovnih presledkih.

Sočasna uporaba, kjer je potrebna previdnost:

– ***Imipraminu podobni (triciklični) antidepresivi, nevroleptiki***

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

Povezane s perindoprilom:

– ***Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) z uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena***

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, kot so hipotenzija, hiperkaliemija in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic), v primerjavi z uporabo enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

– ***Zdravila, ki povzročajo hiperkaliemijo***

Nekatera zdravila ali terapevtske skupine lahko povečajo pojavnost hiperkaliemije: aliskiren, kalijeve soli, diuretiki, ki varčujejo s kalijem, zaviralci ACE, antagonist receptorjev angiotenzina II, nesteroidni antirevmatiki (NSAID), heparini, imunosupresivna zdravila, kot sta ciklosporin ali takrolimus, trimetoprim. Kombinacija teh zdravil poveča tveganje za hiperkaliemijo.

Sočasna uporaba, ki je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3):

– ***Aliskiren***

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali ledvično okvaro se poveča 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, kot so 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 drugi skupini antihipertenzivov.

– **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).

Sočasna uporaba ni priporočljiva:

– **Aliskiren**

Pri bolnikih, ki nimajo sladkorne bolezni ali ledvične okvare, se poveča tveganje za hiperkaliemijo, poslabšanje delovanja ledvic ter povečano srčno-žilno obolevnost in umrljivost (glejte poglavje 4.4).

– **Sočasno zdravljenje z zaviralci ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina**

Pri bolnikih z ugotovljeno aterosklerozo, srčnim popuščanjem ali sladkorno boleznijo z okvaro tarčnih organov so v literaturi poročali, da je bilo sočasno zdravljenje z zaviralcem ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina povezano z večjo pogostnostjo hipotenzije, sinkope, hiperkaliemije in poslabšanja delovanja ledvic (vključno z akutno ledvično odpovedjo) v primerjavi z zdravljenjem s samo enim zaviralcem sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Dvojna blokada (npr. s kombinacijo zaviralca ACE in antagonista receptorjev angiotenzina II) mora biti omejeno samo na individualno določene bolnike s pozornim spremljanjem delovanja ledvic, vrednosti kalija ter krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).

– **Estramustin**

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

– **Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (spironolakton, triamteren, samostojno ali v kombinaciji), prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij**

Čeprav serumski kalij običajno ostane v normalnih mejah, se pri nekaterih bolnikih, zdravljenih s perindoprilom, lahko pojavi hiperkaliemija. Zaviralci ACE zmanjšajo diuretiki povzročeno izgubljanje kalija. Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko povzročijo znatno povečanje kalija v serumu (ki se lahko končajo tudi s smrtjo). Pri sočasni uporabi perindoprila z drugimi zdravili, ki povečajo kalij v serumu, kot sta trimetoprim in kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), je potrebna previdnost, saj je za trimetoprim znano, da deluje kot diuretik, ki varčuje s kalijem, podobno kot amilorid. Zato kombinacija perindoprila z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva. Če je sočasna uporaba indicirana, zaradi ugotovljene hipokaliemije, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati kalij v serumu in EKG (glejte poglavje 4.4).

Za uporabo spironolaktona pri srčnem popuščanju glejte odstavek »Sočasna uporaba, kjer je potrebna posebna previdnost«.

Sočasna uporaba, kjer je potrebna posebna previdnost:

– **Antidiabetična zdravila (insulin, 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 tveganjem za hipoglikemijo. Ta pojav se pogosteje pojavi med prvimi tedni sočasnega zdravljenja in pri bolnikih z ledvično okvaro.

– **Zdravila, ki povečujejo tveganje za angioedem**

Znano je, da zaviralci ACE (npr. perindopril) povzročajo angioedem. Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom (zdravilo za zdravljenje akutne diareje), zaviralci mTOR (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) in gliptini (linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin zaradi zmanjšane aktivnosti dipeptidil peptidaze IV (DPP-IV) zaradi gliptina) lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (glejte poglavje 4.4).

– **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 tlaka. Možnost pojava hipotenzivnega učinka se lahko zmanjša z ukinitvijo diuretika, povečanjem vnosa tekočin ali soli pred uvedbo zdravljenja z majhnimi ter nato postopoma večjimi odmerki perindopрила.

Pri arterijski hipertenziji, kjer je predhodno zdravljenje z diuretikom lahko povzročilo hipovolemijo in/ali pomanjkanje soli, je potrebno pred uvedbo zaviralca ACE diuretik ukiniti. Diuretiki, ki ne varčujejo s kalijem, se kasneje lahko ponovno uvedejo. V nasprotnem primeru je potrebno zaviralec ACE uvesti v zelo majhnem odmerku in odmerek postopoma povečevati.

Pri kongestivnem srčnem popuščenju zdravljenem z diuretikom je potrebno zaviralec ACE uvesti v zelo majhnem odmerku, če je mogoče po zmanjšanju odmerka sočasno uporabljenega diuretika, ki ne varčuje s kalijem.

V vseh primerih je potrebno spremljati delovanje ledvic (vrednosti kreatinina) v prvih nekaj tednih zdravljenja z zaviralcem ACE.

– **Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (eplerenon, spironolakton)**

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

Pri zdravljenju srčnega popuščenja 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, da bolnik nima hiperkaliemije in ledvične okvare.

Priporočeno je natančno spremljanje vrednosti kalija in kreatinina v serumu enkrat na teden v prvem mesecu zdravljenja in kasneje enkrat na mesec.

– **Ciklosporin**

Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s ciklosporinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

– **Heparin**

Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s heparinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

Sočasna uporaba, kjer je potrebna previdnost:

– Antihipertenzivi in vazodilatatorji

Sočasno jemanje teh zdravil lahko poveča hipotenzivni učinek perindopрила. Sočasno jemanje z nitroglicerinom in preostalimi nitrati ali drugimi vazodilatatorji lahko dodatno zniža krvni tlak.

– Alopurinol, citostatiki ali imunosupresivi, sistemski kortikosteroidi ali prokainamid

Sočasno jemanje z zaviralci ACE lahko privede do povečanega tveganja za pojav levkopenije (glejte poglavje 4.4).

– Anestetiki

Zaviralci ACE lahko okrepijo hipotenzivni učinek nekaterih anestetikov (glejte poglavje 4.4).

– Simpatikomimetiki

Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek zaviralcev ACE.

– Zlato

Pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili z zlatom v injekcijah (natrijevim avrotiomalatom) in zaviralci ACE, vključno s perindoprilom, so redko opazali nitritoidne reakcije (simptomi so zajemali zardevanje obraza, slabost, bruhanje in hipotenzijo).

Povezane z indapamidom:

Sočasna uporaba, kjer je potrebna posebna previdnost

– Zdravila, ki povzročajo torsades de pointes

Zaradi nevarnosti hipokaliemije je treba indapamid dajati previdno, kadar se ga uporablja skupaj z zdravili, ki povzročajo *torsades de pointes*, kot so antiaritmiki razreda IA (kinidin, hidrokinidin, dizopiramid); 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. Nizke ravni kalija je treba preprečevati, in, če je potrebno, popraviti: spremljanje intervala QT.

– Zdravila, ki znižujejo ravni kalija: amfotericin B (intravensko), glukokortikoidi in mineralokortikoidi (sistemsko), tetrakozaktid, stimulantna odvajala

Povečano tveganje za pojav nizkih ravni kalija (seštevanje učinka). Spremljanje ravni kalija in po potrebi njihovo popraviljanje; posebna pozornost je potrebna v primerih zdravljenja z digitalisom. Treba je uporabiti nestimulantna odvajala.

– **Pripravki digitalisa**

Nizke vrednosti kalija okrepijo toksične učinke digitalisa. Spremljati je treba ravni kalija in EKG ter ponovno premisliti o načinu zdravljenja, če je to potrebno.

– **Alopurinol**

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

Sočasna uporaba, kjer je potrebna previdnost:

– **Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (amilorid, spironolakton, triamteren)**

Smiselne kombinacije so koristne za nekatere bolnike, vendar lahko vseeno prihaja do hipokaliemije ali hiperkaliemije (zlasti pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem ali sladkorno boleznijo). Spremljajte vrednost kalija v plazmi in elektrokardiogram ter prilagodite zdravljenje, če je potrebno.

– **Metformin**

Laktacidoza zaradi metformina, ki jo povzroči morebitna funkcionalna ledvična insuficienca v povezavi z diuretiki, zlasti diuretiki zanke. Metformina se ne sme uporabljati kadar ravni kreatinina v plazmi presežejo 15 mg/l (135 µmol/l) pri moških in 12 mg/l (110 µmol/l) pri ženskah.

– **Jodirana kontrastna sredstva**

V primerih dehidracije zaradi diuretikov je prisotno povečano tveganje za pojav akutne ledvične insuficience, zlasti ob uporabi velikih odmerkov jodiranih kontrastnih sredstev. Pred dajanjem jodiranega kontrastnega sredstva je treba izvesti rehidracijo.

– **Kalcij (soli)**

Nevarnost pojava povišanih ravni kalcija zaradi zmanjšane izločanja kalcija s sečem.

– **Ciklosporin, takrolimus**

Nevarnost pojava povišanih ravni kreatinina brez spremembe ravni ciklosporina v krvi, tudi če ni izgubljanja soli in vode.

– **Kortikosteroidi, tetrakosaktid (sistemska uporaba)**

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Glede na vplive posameznih učinkovin v tem kombiniranem zdravilu na nosečnost in dojenje uporaba zdravila Voxin Combo v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva. Zdravilo Voxin Combo je kontraindicirano v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti.

Zdravilo Voxin Combo je kontraindicirano med dojenjem. Zato je potrebno ob upoštevanju pomembnosti zdravljenja za mater sprejeti odločitev, ali prenehati z dojenjem ali pa prenehati z jemanjem zdravila Voxin Combo.

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 kar zadeva nevarnost pojava teratogenosti po izpostavljanju zaviralcem ACE v prvem trimesečju nosečnosti niso dokončni; vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba preiti na drugo antihipertenzivno zdravilo 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 z zdravljenjem z zaviralci ACE takoj prenehati in, če je primerno, začeti z drugačnim načinom zdravljenja.

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

V primeru izpostavljenosti zaviralcem ACE od drugega trimesečja nosečnosti naprej 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, kakor tudi pretok krvi skozi maternico in placento, kar lahko povzroči fetoplacentalno ishemijo in zaostajanje v rasti.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi indapamida bolje izogibati.

Dojenje

Zdravilo Voxin Combo je kontraindicirano med dojenjem.

Povezano s perindoprilom:

Ker ni na voljo podatkov glede uporabe perindoprila med dojenjem, uporaba perindoprila med dojenjem ni priporočljiva, prednost pa imajo drugi načini zdravljenja pri katerih je varnostni profil boljše uveljavljen, še zlasti kadar gre za dojenje novorojenčka ali nedonošenčka.

Povezano z indapamidom:

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

Indapamid je zelo podoben tiazidnim diuretikom, ki so bili v obdobju dojenja povezani z zmanjšanjem ali celo prenehanjem izločanja mleka.

Indapamid je med dojenjem kontraindiciran.

Plodnost

Povezano s perindoprilom in z indapamidom:

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Povezan s perindoprilom, indapamidom in zdravilom Voxin Combo:

Učinkovini posamezno ali v kombinaciji v zdravilu Voxin Combo ne vplivata na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev, vendar se pri nekaterih bolnikih lahko pojavijo posamezne reakcije, povezane z nizkim krvnim tlakom, še posebno na začetku zdravljenja ali ob sočasni uporabi z drugim antihipertenzivnim zdravilom. Posledično se lahko zmanjša sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Jemanje perindoprila zavira os renin-angiotenzin-aldosteron in zmanjšuje izgubljanje kalija, ki ga povzroča indapamid. Pri dveh odstotkih bolnikov, ki so se zdravili s kombinacijo perindopril/indapamid, je prišlo do pojava hipokaliemije (raven kalija <3,4 mmol/l).

Najpogosteje poročani neželeni učinki, ki so jih opazili:

- s perindoprilom: omotica, glavobol, parestezija, disgevizija, okvara vida, vrtoglavica, tinitus, hipotenzija, kašelj, dispneja, bolečina v trebuhu, zaprtje, dispepsija, driska, navzea, bruhanje, pruritus, izpuščaj, mišični krči in astenija.
- z indapamidom: preobčutljivostne reakcije, predvsem dermatološke, pri bolnikih, ki so nagnjeni k alergijskim in astmatičnim reakcijam in makulopapularni izpuščaj.

Tabelarični seznam neželenih učinkov

Med kliničnimi preskušnji in/ali po prihodu zdravila na trg so bili opaženi naslednji neželeni učinki, ki so po pogostnosti pojavljanja razvrščeni na naslednji način:

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

MedDRA organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost	
		perindopril	indapamid
Infekcijske in parazitske bolezni	rinitis	zelo redki	-
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	eozinofilija	občasni*	-
	agranulocitoza (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	zelo redki
	aplastična anemija	-	zelo redki
	pancitopenija	zelo redki	-
	levkopenija	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
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost (reakcije, predvsem dermatološke, pri bolnikih, ki so nagnjeni k alergijskim in astmatskim reakcijam)	-	pogosti
Presnovne in prehranske motnje	hipoglikemija (glejte poglavji 4.4 in 4.5)	občasni*	-
	hiperkaliemija, reverzibilna ob ukinitvi (glejte poglavje 4.4)	občasni*	-
	hiponatriemija (glejte poglavje 4.4)	občasni*	neznana
	hiperkalcemija	-	zelo redki
	izguba kalija s hipokaliemijo, ki je še posebej resna pri določenih rizičnih skupinah bolnikov (glejte poglavje 4.4)	-	neznana
Psihiatrične motnje	spremembe razpoloženja	občasni	-
	motnje spanja	občasni	-
	zmedenost	zelo redki	-
Bolezni živčevja	omotica	pogosti	-
	glavobol	pogosti	redki
	parestezija	pogosti	redki
	disgevizija	pogosti	-
	somnolenca	občasni*	-
	sinkopa	občasni*	neznana
	možganska kap, verjetno sekundarno po preveliki hipotenziji pri bolnikih iz rizičnih skupin (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	-
	možnost pojava jetrne encefalopatije pri bolnikih z jetrnim popuščanjem (glejte poglavji 4.3 in 4.4)	-	neznana
Očesne bolezni	okvara vida	pogosti	neznana
	miopija (glejte poglavje 4.4)	-	neznana
	zamegljen vid	-	neznana

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	vrtočlavinica	pogosti	redki
	tinitus	pogosti	-
Srčne bolezni	palpitacije	občasni*	-
	tahikardija	občasni*	-
	angina pectoris (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	-
	aritmije (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)	zelo redki	zelo redki
	miokardni infarkt, verjetno sekundarno po preveliki hipotenziji pri bolnikih iz rizičnih skupin (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	-
	torsade de pointes (lahko smrtno) (glejte poglavji 4.4 in 4.5)	-	neznana
Žilne bolezni	hipotenzija (in učinki povezani s hipotenzijo) (glejte poglavje 4.4)	pogosti	zelo redki
	vaskulitis	občasni*	-
	Raynaudov fenomen	neznana	-
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj (glejte poglavje 4.4)	pogosti	-
	dispneja	pogosti	-
	bronhospazem	občasni	-
	eozinofilna pljučnica	zelo redki	-
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu	pogosti	-
	zaprtje	pogosti	redki
	driska	pogosti	-
	dispepsija	pogosti	-
	navzea	pogosti	redki
	bruhanje	pogosti	občasni
	suha usta	občasni	redki
	pankreatitis	zelo redki	zelo redki
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	hepatitis (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	neznana
	motnje delovanja jeter	-	zelo redki
Bolezni kože in podkožja	pruritus	pogosti	-
	izpuščaj	pogosti	-
	makulopapularni izpuščaj	-	pogosti
	urtikarija (glejte poglavje 4.4)	občasni	zelo redki
	angioedem (glejte poglavje 4.4)	občasni	zelo redki
	purpura	-	občasni
	hiperhidroza	občasni	-
	fotosenzitivne reakcije	občasni*	neznana
	pemfigoid	občasni*	-
	poslabšanje psoriaze	redki*	-
	multiformni eritem	zelo redki	-
	toksična epidermalna nekroliza	-	zelo redki
Stevens-Johnsonov sindrom	-	zelo redki	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišični krči	pogosti	-
	možno poslabšanje že obstoječega akutnega razsejanega eritematoznega	-	neznana

	lupusa		
	artralgija	občasni*	-
	mialgija	občasni*	-
Bolezni sečil	ledvično popuščanje	občasni	-
	akutna ledvična odpoved	zelo redki	zelo redki
Motnje reprodukcije in dojk	erektilna disfunkcija	občasni	-
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija	pogosti	-
	bolečina v prsih	občasni*	-
	splošno slabo počutje	občasni*	-
	periferni edem	občasni*	-
	pireksija	občasni*	-
	utrujenost	-	redki
Preiskave	zvišanje vrednosti sečnine v krvi	občasni*	-
	zvišanje vrednosti kreatinina v krvi	občasni*	-
	zvišanje vrednosti bilirubina v krvi	redki	-
	zvišanje vrednosti jetrnih encimov	redki	neznana
	znižanje vrednosti hemoglobina in hematokrita (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	-
	zvišanje vrednosti glukoze v krvi	-	neznana
	zvišanje vrednosti sečne kisline v krvi	-	neznana
podaljšanje QT pri elektrokardiogramu (glejte poglavji 4.4 in 4.5)	-	neznana	
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	padeč	občasni*	-

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

Pri drugih zaviralcih ACE so poročali o primerih sindroma neprimerne izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH – *Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion*). SIADH se lahko šteje kot zelo redek a možen zaplet povezan z zdravljenjem z zaviralci ACE vključno s perindoprilom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510 ali

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Najverjetnejša neželena reakcija v primerih prevelikega odmerjanja je hipotenzija, ki jo včasih spremljajo navzea, bruhanje, krči, omotica, zaspanost, zmedenost in oligurija, ki lahko napreduje do anurije (zaradi hipovolemije). Lahko pride do pojava motenj ravnovesja soli in vode (nizke ravni natrija, nizke ravni kalija).

Zdravljenje

Prvi ukrepi, ki jih je treba izvesti, so hitra odstranitev zaužitega zdravila (zdravil) z izpiranjem želodca in/ali dajanjem aktivnega oglja, nato pa je treba v specializirani ustanovi ponovno vzpostaviti ravnovesje tekočin in elektrolitov do normalizacije. Če pride do izrazite hipotenzije, jo je mogoče odpraviti tako, da se bolnika namesti v ležeč položaj s spuščeno glavo. Če je potrebno, se bolniku lahko da intravenska infuzija izotonične fizološke raztopine ali pa uporabi kakršenkoli drug postopek za povečanje volumna.

Perindoprilat, aktivno obliko perindopрила, je mogoče odstraniti z dializo (glejte poglavje 5.2).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, perindopril in diuretiki, oznaka ATC: C09BA04

Zdravilo Voxin Combo je kombinacija terc-butilaminijevega perindoprilata, ki je zaviralec angiotenzinske konvertaze (zaviralec ACE), in indapamida, ki je klorosulfamoilski diuretik. Njegove farmakološke lastnosti izhajajo iz lastnosti vsake posamezne učinkovine in iz lastnosti, ki so posledica aditivnega sinergističnega delovanja obeh učinkovin v kombinaciji.

Mehanizem delovanja

Povezan z zdravilom Voxin Combo:

Pri zdravilu Voxin Combo se antihipertenzivna učinka obeh učinkovin sinergistično seštevata.

Povezan s perindoprilom:

Perindopril je zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE), encima, ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II, ki je vazokonstriktor; poleg tega pa ta encim spodbuja tudi izločanje aldosterona iz skorje nadledvične žleze in razgradnjo vazodilatatorja bradikina v neaktivne heptapeptide. To ima za posledico:

- zmanjšanje izločanja aldosterona,
- povečanje aktivnosti renina v plazmi, ker aldosteron nima več negativnega povratnega učinka,

- zmanjšanje skupnega perifernega upora, s prednostnim delovanjem na žilno mrežo v mišičju in ledvicah, brez sočasnega zadrževanja soli in vode ali refleksne tahikardije med kroničnim zdravljenjem.

Do antihipertenzivnega učinka perindopрила pride 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, do katerega verjetno pride zaradi sprememb v presnavljanju prostaglandinov: zmanjšanje predobremenitve,
- z zmanjšanjem skupnega perifernega upora: zmanjšanje poobremenitve.

Raziskave, opravljene pri bolnikih s srčno insuficienco, so pokazale:

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

Izboljšali so se tudi rezultati obremenitvenega preizkusa.

Povezan z indapamidom:

Indapamid je sulfonamidni derivat z indolnim obročem, ki je farmakološko soroden tiazidnim diuretikom. Indapamid zavira reabsorbcijo natrija v kortikalnem dilucijskem segmentu. Povečuje izločanje natrija in kloridov s sečem in v manjši meri tudi izločanje kalija in magnezija, s čimer povečuje izločanje seča ter deluje antihipertenzivno.

Farmakodinamični učinki

Povezani s kombinacijo perindopril/indapamid:

Pri bolnikih s hipertenzijo, ne glede na starost, ima kombinacija perindopril/indapamid od odmerka odvisen antihipertenzivni učinek na diastolični in sistolični krvni tlak, ko je bolnik v ležečem ali stoječem položaju. Antihipertenzivni učinek traja 24 ur. Do znižanja krvnega tlaka pride v manj kot enem mesecu brez tahifilaksije; po prenehanju zdravljenja ne pride do povratnega učinka. V kliničnih raziskavah je sočasno jemanje perindopрила in indapamida povzročilo antihipertenzivni učinek, ki je bil sinergističen v primerjavi z učinkom posameznih učinkovin kadar se uporabljajo samostojno.

Učinek nižjega odmerka kombinacije perindopril/indapamid 2,5 mg/0,625 mg na kardiovaskularno obolevnost in umrljivost ni bil proučevan.

V multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, primerjalni študiji, poimenovani PICXEL so preučevali učinek kombinacije perindopрила in indapamida na hipertrofijo levega prekata v primerjavi z enalaprilom kot samostojnim zdravilom.

V študiji PICXEL so bolnike s hipertenzijo in hipertrofijo levega prekata (opredeljeno kot indeks mase levega prekata (LVMI) > 120 g/m² pri moških in > 100 g/m² pri

ženskah) po naključnem razporedu razvrstili bodisi v skupino, ki je prejela 2 mg perindopriila in 0,625 mg indapamida, ali v skupino, ki je prejela 10 mg enalapriila, obe zdravili enkrat na dan v obdobju enega leta. Odmerek so prilagajali glede na nadzor krvnega tlaka do največ 8 mg perindopriila in 2,5 mg indapamida ali 40 mg enalapriila enkrat na dan. Samo 34 % bolnikov je ves čas trajanja študije jemalo odmerek 2 mg perindopriila in 0,625 mg indapamida, medtem ko je 10 mg enalapriila do zaključka študije jemalo 20 % bolnikov.

Ob koncu zdravljenja se je indeks mase levega prekata v celotni populaciji naključno razvrščenih bolnikov pomembno bolj zmanjšal v skupini, ki je jemala perindopril/indapamid (-10,1 g/m²), v primerjavi s skupino, ki je jemala enalapril (-1,1 g/m²). Razlika v spremembi indeksa mase levega prekata med skupinama je znašala -8,3 (95 % interval zaupanja (-11,5 do -5); p < 0,0001).

Boljši učinek na indeks mase levega prekata so dosegli z odmerki perindopriila in indapamida, ki so bili večji od odmerkov, odobrenih za zdravilo Voxin Combo 2 mg/0,625 mg tablete in Voxin Combo 4 mg/1,25 mg tablete.

Kar zadeva krvni tlak, je ocenjena povprečna razlika med skupinama pri naključno razvrščeni populaciji 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 perindopriila in indapamida.

Povezane s perindoprilom:

Perindopril deluje pri vseh stopnjah hipertenzije: blagi do zmerni ali hudi. Do znižanja sistoličnega in diastoličnega arterijskega tlaka pride tako pri ležečem kot pri stoječem položaju bolnika.

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 in znaša približno 80 %.

Pri bolnikih, ki se na zdravljenje odzivajo, se normalizacija krvnega tlaka doseže po enem mesecu in se na taki ravni ohranja brez tahifilaksije.

Prenehanje zdravljenja nima za posledico povratnega učinka, to je izrazitega povišanja krvnega tlaka.

Perindopril ima vazodilatacijske lastnosti in ponovno vzpostavlja prožnost glavnih arterijskih debel, odpravlja histomorfometrične spremembe v uporovnih arterijah in zmanjšuje hipertrofijo levega prekata.

Če je potrebno, je z dodatkom tiazidnega diuretika mogoče doseči dodatno sinergijo. Kombinacija zaviralca ACE in tiazidnega diuretika zmanjšuje tveganje za pojav hipokaliemije, ki je povezano z jemanjem diuretika samega.

Podatki kliničnih preskušanj dvojne blokade sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

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

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

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

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in blokatorjev 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 blokatorjem receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

Povezane z indapamidom:

Indapamid, uporabljen kot samostojno zdravilo, ima antihipertenziven učinek, ki traja 24 ur. Do takega učinka prihaja 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.

V primeru, da je odmerek tiazidnega diuretika ali tiazidom sorodnega diuretika prekoračen, antihipertenzivni učinek doseže plato, medtem ko se pogostnost pojavljanja in izrazitost neželenih učinkov povečujeta še naprej. Če zdravljenje ni učinkovito, se odmerka ne sme povečevati.

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

- nima nobenega vpliva na presnavljanje lipidov: trigliceridov, holesterola LDL in holesterola HDL,
- nima nobenega vpliva na presnavljanje ogljikovih hidratov, niti pri bolnikih s sladkorno boleznijo ki imajo hipertenzijo.

Pediatrična populacija

Podatkov o uporabi zdravila s kombinacijo perindopril/indapamid pri otrocih ni na voljo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Povezane s kombinacijo perindopril/indapamid:

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

Povezane s perindoprilom:

Absorpcija in biološka uporabnost

Po peroralnem jemanju se perindopril absorbira hitro in doseže največjo koncentracijo v eni uri. Razpolovni čas odstranjevanja perindopрила iz plazme znaša eno uro.

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.

Porazdelitev

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

Biotransformacija

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

Izločanje

Perindoprilat se iz telesa odstranjuje s sečem, končni razpolovni čas nevezane frakcije pa znaša približno 17 ur, kar ima za posledico to, da je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo v 4 dneh.

Linearnost/nelinearnost

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

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Odstranjevanje perindoprilata iz telesa je počasnejše pri starejših bolnikih in tudi pri bolnikih s srčnim ali ledvičnim popuščanjem.

Ledvična okvara

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

Pri dializi

Dializni očistek perindoprilata je enak 70 ml/min.

Ciroza

Kinetika perindopрила je spremenjena pri bolnikih s cirozo: pri njih se jetrni očistek izhodiščne molekule zmanjša za polovico. Vendar pa količina nastalega perindoprilata ni zmanjšana, zato odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Povezane z indapamidom:

Absorpcija

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

Porazdelitev

Obseg vezave na beljakovine v plazmi znaša 79 %.

Biotransformacija in izločanje

Razpolovni čas odstranjevanja je med 14 in 24 ur (v povprečju 18 ur). Večkratno jemanje nima za posledico kopičenja zdravila. Izloča se pretežno s sečem (70 % odmerka) in z blatom (22 %) v obliki neaktivnih presnovkov.

Posebne skupine bolnikov

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično insuficienco se farmakokinetika ne spremeni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kombinacija perindopril/indapamid je nekoliko bolj toksična kot posamezni učinkovini, ki ju vsebuje. Zdi se, da pri podganah vplivi na delovanje ledvic niso okrepljeni. Vendar pa je kombinacija toksično delovala na prebavila pri psih, poleg tega pa se zdi, da so pri podganah okrepljeni škodljivi vplivi na mater (v primerjavi s perindoprilom).

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

Predklinične raziskave, izvedene ločeno s perindoprilom in z indapamidom, niso pokazale genotoksičnega ali karcinogenega učinka. Reprodukcijske toksikološke študije niso pokazale nikakršnih znakov embriotoksičnosti ali teratogenosti in plodnost ni bila okvarjena.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

hidroksipropilbetadeks
laktoza monohidrat
povidon K25
silicizirana mikrokristalna celuloza
koloidni hidratirani silicijev dioksid
koloidni brezvodni silicijev dioksid
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

PVC / PVDC // Alu pretisni omot v Alu vrečki z dodanim sušilnim sredstvom
Rok uporabnosti po prvem odprtju vrečke: 6 mesecev

6.4 Posebni previdnostni ukrepi za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

Pogoji shranjevanja po prvem odprtju vrečke:
Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Tablete so pakirane v Alu/Alu pretisne omote ali PVC / PVDC // Alu pretisne omote v Alu vrečkah z dodanim sušilnim sredstvom, ki so vstavljeni v škatlo.

Velikosti pakiranj:
7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 50x1, 60, 90, 100 tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

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

H/10/01662/001-018, 37-40

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22.09.2010
Datum zadnjega podaljšanja: 12.12.2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18.10.2019